U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Mariana Oliveira Pereira

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Mariana Oliveira Pereira

Opća Bolnica Pula
(janeiro a abril de 2025)

Farmácia Moura
(maio a agosto de 2025)

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Lara Selovin
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Alda Rocha

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, 27 de setembro de 2025

Mariana Oliveira Pereira

Resumo

O relatório de estágio é a etapa derradeira que empreendemos na qualidade de estudantes. Estes 6 meses de estágio permitiram-me contactar com o mundo real, particularmente, com o quotidiano dos farmacêuticos. Efetuei o meu estágio em farmácia hospitalar em Pula, na Croácia, no âmbito do programa ERASMUS +.

O relatório de estágio está segmentado em 2 grandes blocos: o primeiro referente às atividades e o segundo aos temas.

Abordei 6 atividades no total, 3 inerentes ao estágio no *opća bolnica* Pula e 3 relacionadas com o meu estágio na farmácia moura. Em contexto hospitalar, preparei um creme de betametasona, um corticosteroide comummente utilizado, assim como cápsulas de rufinamida para um indivíduo pediátrico com epilepsia descompensada. Acompanhei o caso de um indivíduo do género feminino que tinha iniciado o tratamento das suas patologias autoimunes com um fármaco biológico de acesso restrito, o secukinumab. Em farmácia comunitária, explorei a significância do farmacêutico como profissional de saúde de proximidade à população, na atividade de promoção da adesão à terapêutica. Para além disso, reportei o caso de uma criança com deficiência numa enzima do ciclo da ureia e ainda alergia à proteína do leite de vaca. Foi ainda abordada a dispensa de medicação hospitalar em proximidade, uma valência recente das farmácias comunitárias em Portugal.

No que concerne aos temas, nos quais se verifica um maior desenvolvimento e aprofundamento do assunto a tratar, figuram neste relatório a suplementação injetável de vitamina B12 e a vacina conjugada pneumocócica 20-valente. Observei uma franja significativa dos utentes da farmácia moura com prescrições de vitamina B12 injetável, por razões várias, no decurso do meu estágio. Desde 1 de janeiro de 2025, a vacina conjugada pneumocócica 20-valente substituiu a vacina conjugada pneumocócica 13-valente.

Por conseguinte, estes 6 meses permitiram-me aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos e assimilar a preponderância do farmacêutico na sociedade, de forma direta ou indireta.

Agradecimentos

À medida que o meu percurso na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto se aproxima do fim, percebo a importância das pessoas que me rodearam durante este período. Foram, sem dúvida alguma, 5 anos que recordarei para sempre, 5 anos que expandiram os meus horizontes, 5 anos que me fizeram crescer imenso.

Primeiro, quero agradecer profundamente aos meus pais. Não sei o que seria de mim, sem o apoio incondicional deles. Movem mundo e fundos para me verem feliz e bem! Vocês são o meu maior exemplo e o meu maior orgulho.

Ao meu irmão, Francisco, por me fazer sorrir, por me apoiar e por me fazer companhia, mesmo nos momentos mais tristes.

Aos meus avós maternos, Conceição e Francisco, por todo o apoio, por acreditarem sempre nas minhas capacidades. Foram, são e serão sempre o meu porto de abrigo.

Ao Samuel, a minha cara-metade, por festejar as minhas conquistas de forma vibrante. Por me encorajar a continuar nos momentos mais desesperantes, por acreditar em mim e no meu potencial, mesmo quando eu já tinha perdido a esperança.

Às minhas amigas, Joana Costa, Inês Almeida e Inês Rodrigues, por me terem apoiado ao longo destes anos. Por terem rido a bandeiras despregadas comigo e sobretudo por terem estado presentes.

À equipa da Farmácia Moura, por me ter acolhido e por me ter ensinado tanto. Estou muito grata por ter feito parte da equipa, durante estes 3 meses. Obrigada pela paciência, pela empatia e pela compaixão que tiveram para comigo. Nunca me vou esquecer destes 3 meses. Queria fazer um agradecimento especial à minha monitora, a Doutora Alda Rocha, pelo apoio e acompanhamento ao longo destes 3 meses.

À equipa do opća bolnica Pula, por me terem feito sentir em casa, quando estava tão longe dela!

À Faculdade de Farmácia, por ter sido casa nestes 5 anos.

Ao meu orientador de estágio, Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos, expresso o meu profundo agradecimento pelo apoio na realização deste relatório de estágio. O seu acompanhamento atento e a sua disponibilidade afiguraram-se cruciais para o desenvolvimento e conclusão deste relatório.

À minha família, por acreditar sempre em mim!

Aos restantes amigos que percorreram ao meu lado, este percurso difícil, mas recompensador, muito obrigada!

À praxe de farmácia por me ter ajudado a olhar para a faculdade com outros olhos e acima de tudo por me ter permitido conhecer pessoas, partilhar experiências e criar memórias inesquecíveis.

Um eterno obrigada!

Índice geral

Declaração de Integridade iii
Resumo iv
Agradecimentos v
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar 1
1-Contextualização do estágio curricular 1
2-Cronograma e sua explicação 2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas 4
Atividade 1: Preparação de um creme de betametasona 4
Atividade 2: Preparação de cápsulas de rufinamida para uso pediátrico 6
Atividade 3: Dispensa de secukinumab a um indivíduo com artrite psoriática, bem como com espondilite anquilosante. 8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 11
1-Contextualização do estágio curricular 11
2-Cronograma e sua explicação 12
3-Exemplo de atividades desenvolvidas 14
Atividade 1: Promoção da Adesão à Terapêutica 14
Atividade 2: Recém-nascida com alergia severa à proteína do leite de vaca e deficiência na ornitina transcarbamilase: relato de um caso clínico 16
Atividade 3: Dispensa do medicamento hospitalar, anfotericina B lipossómica 18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 20
Tema 1 – Suplementação intramuscular com vitamina B12 20
Tema 2 – Vacina conjugada pneumocócica 20-valente 28

Índice de Tabelas/Anexos

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma mensal das atividades realizadas no decurso do meu estágio no *opca bolnica* Pula 2
Tabela 2-Cronograma mensal das atividades realizadas no decurso do meu estágio na farmácia moura.....12

Índice de Anexos

Anexo 1 – Formações efetuadas no decorrer do estágio curricular em farmácia comunitária……44

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ADN: ácido desoxirribonucleico

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

No âmbito do programa ERASMUS, efetuei o meu estágio curricular, em farmácia hospitalar no *opća bolnica* Pula. Pula, a maior cidade da península da Ístria, abriga um hospital com serviços abrangentes, capacidade de internamento considerável, infraestruturas atuais, assim como equipas multidisciplinares, tornando-o uma referência no fornecimento de cuidados de saúde nesta região da Croácia. Esta unidade de saúde sobressai no sistema nacional de saúde croata e integra a Sociedade Europeia de Farmácia Clínica, a Sociedade Farmacêutica Croata e ainda a Associação Europeia de Farmácia Hospitalar [1].

O *opća bolnica Pula* dispõe de uma capacidade de internamento de 399 camas. Este hospital é constituído por 22 departamentos, incluindo os departamentos clínicos principais, assim como os serviços médicos e administrativos de apoio. Em 2024, o *Opća Bolnica* Pula acolheu 958 273 doentes e efetuou 6 363 procedimentos cirúrgicos [1].

A chefe interina de departamento de farmácia é a farmacêutica Lara Selovin, que é especialista em gestão de farmácias. A líder da equipa dos técnicos farmacêuticos é a técnica Jelena Cucuz. A equipa é composta por 3 farmacêuticas, seis técnicas de farmácia e 1 administrativo [1].

As principais funções da farmácia hospitalar englobam a gestão e distribuição de medicamentos, dispositivos médicos, material de penso e suplementos alimentares, bem como a validação da prescrição de antibióticos de uso exclusivamente hospitalar e ainda à farmacotecnia, farmacovigilância/ segurança do utente e fornecimento de informação sobre medicamentos, dispositivos médicos e suplementos alimentares disponíveis atualmente [1].

No sentido de facilitar a receção de encomendas, a farmácia hospitalar localiza-se no piso térreo do edifício principal e está dividida em áreas funcionais tais como o laboratório, o armazém (que alberga os medicamentos, dispositivos médicos e demais materiais necessários), a sala de preparação dos citostáticos (ladeada por 2 salas de apoio), o espaço administrativo e ainda a sala de armazenamento de medicamentos que carecem de refrigeração e dos psicotrópicos. Esta zona encontrava-se munida de 2 frigoríficos, e de um armário sempre trancado no qual eram armazenadas estas substâncias mais severamente controladas.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 1 apresenta uma descrição das principais atividades realizadas no decorrer do meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar, no *opća bolnica* Pula, em consonância com o plano de estágio em vigor.

Tabela 1 - Cronograma mensal das atividades realizadas no decurso do meu estágio no *opća bolnica* Pula

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril
Preparação de fórmulas magistrais e preparados oficinais				
Gestão da entrada de encomendas e o seu respetivo armazenamento				
Preparação de pedidos para os departamentos do hospital				
Acompanhamento e preparação de medicamentos citostáticos				

O meu estágio no *opća bolnica* Pula teve início com a preparação de fórmulas magistrais, assim como preparados oficinais, tais como uma loção de óxido de zinco e talco, uma solução isotónica de efedrina a 1% e ainda um creme de betametasona. No decorrer deste período, contactei com uma gama de situações clínicas de complexidade variável, a título de exemplo, o de um jovem que sofria de uma condição genética rara que o impedia de absorver fósforo de modo autossuficiente. Acompanhei o processo de receção de encomendas e o respetivo armazenamento. Era importante estar ciente da localização dos mais variados materiais e medicamentos no sentido de assegurar celeridade e eficiência na preparação de pedidos dos vários departamentos do hospital.

Nas últimas semanas em Pula, a equipa deu-nos acesso à sala de preparação de medicamentos citostáticos. Inicialmente, somente podíamos observar a preparação dos mesmos. Todavia, em breve, tivemos a oportunidade de participar ativamente na preparação desta tipologia de medicação. No *opća bolnica* Pula, a preparação de medicamentos citostáticos ocorre num isolador, o que contrasta com o facto de até então somente ter contactado com câmaras de fluxo laminar, nas aulas laboratoriais, na faculdade.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação de um creme de betametasona

Contextualização

A farmácia do *opća bolnica* Pula é responsável pela preparação de uma quantidade significativa de medicamentos manipulados. O hospital supramencionado serve uma grande área geográfica, pelo que é confrontado com indivíduos com reações alérgicas inespecíficas, que requerem soluções terapêuticas personalizadas [1].

Durante o meu estágio em Farmácia Hospitalar no *opća bolnica* Pula, preparei um medicamento manipulado a partir de um creme de betametasona a 0,05%. Existe também valerato de betametasona, a forma mais utilizada em dermatologia, e ainda fosfato sódico de betametasona, que está presente em suspensões injetáveis, em associação com o dipropionato de betametasona [2].

Desenvolvimento/Intervenção

A betametasona é um corticosteroide sintético com atividade predominantemente glucocorticoide. A sua aplicação tópica, em regime de monoterapia, permite aliviar os efeitos negativos relativos a manifestações inflamatórias e pruriginosas, relacionadas com dermatoses [3].

Este tipo de corticosteroides liga-se aos recetores dos glucocorticoides, localizados maioritariamente no citoplasma celular, complexados com outras proteínas, como as *heat-shock proteins*. A ligação supramencionada induz a ativação dos recetores, provocando a sua translocação para o núcleo. Aí, ocorre a interação deste complexo com as sequências de ácido desoxirribonucleico específicas e a subsequente transcrição, com produção de proteínas. Logo, o efeito dos glucocorticoides não é imediato [4] [7].

O mecanismo de ação dos glucocorticoides revela-se diverso, possuindo 3 componentes: efeitos anti-inflamatórios, antimitóticos e imunossupressores [5].

A via de administração dos corticosteroides desempenha um papel fundamental no sucesso da terapêutica. Assim sendo, é indispensável escolher o fármaco mais adequado, assim como a forma farmacêutica mais vantajosa para a situação clínica, sem desconsiderar a sua potência e ainda a frequência de aplicação. Não obstante os cremes serem menos potentes do que as pomadas, os primeiros são mais bem tolerados do ponto de vista cosmético, porque não deixam quantidades residuais visíveis na pele. A sua ação secante e não oclusiva torna-os especialmente indicados em casos de inflamações exsudativas agudas e também para as zonas intertriginosas [5] [6].

A Farmacopeia Europeia não assinala uma base específica para ser empregue na preparação de um creme de betametasona. Em contrapartida, apresenta monografia útil (como os capítulos

"preparações semissólidas para aplicação cutânea" e "cremes"), indica normas gerais (por exemplo requisitos de qualidade) e apresenta a monografia da substância ativa, a betametasona. Todavia, o Formulário Galénico Português exibe fórmulas concretas de bases hidrófilas, a título de exemplo menciono o creme óleo/água não iónico, projetado para a incorporação de corticosteroides. É recomendado o uso da base supramencionada, dado este garantir estabilidade, bem como boa tolerância cutânea e ainda mitigar interações com tensioativos iónicos. Além disso, indica a técnica de incorporação da betametasona, em creme hidrófilo. A técnica de preparação começou com a higienização da bancada de trabalho, do material a utilizar e das mãos do operador. Procedi à tara da balança com o recipiente metálico. De seguida, transferi o conteúdo de 4 bisnagas de betametasona 0,5 mg/g para o recipiente. Adicionei a base hidrófila ao conteúdo do recipiente metálico até perfazer 1000g. Misturei até à obtenção de uma misturar homogénea e acondicionei-o em recipientes opacos, com um rótulo adequado.

Deve ser tido em conta a unidade da ponta do dedo (*finger-tip unit*), que diz respeito à quantidade de fármaco que se estende desde a ponta do dedo indicador até à articulação interfalângica distal. Esta porção cobre aproximadamente 2% da superfície corporal de um adulto e equivale a 0,5 gramas. Sublinho que a dose recomendada oscila de acordo com a área corporal que carece de tratamento. O farmacêutico ou outro profissional de saúde deverá transmitir esta informação ao utente[5][6].

Conclusão

A concentração de betametasona, neste creme hidrófilo, ascende aos 0,02%, pelo que este medicamento manipulado cumpre a sua função. Este destina-se a zonas mais sensíveis tais como o rosto, áreas intertriginosas e zonas periorbitais assim como a doentes que carecem de tratamentos prolongados. Ainda tem como alvo o tratamento de inflamações cutâneas em doentes hospitalizados.

Esta atividade realça a preponderância do farmacêutico, no que concerne à personalização de medicamentos a franjas de doentes com necessidades mais específicas e que não podem ser colmatadas pelos medicamentos existentes no mercado.

Atividade 2: Preparação de cápsulas de rufinamida para uso pediátrico

Contextualização

Numa farmácia hospitalar, a preparação de medicamentos manipulados é crucial para suprir as lacunas do mercado. A rufinamida corresponde a um fármaco antiepilético empregue na epilepsia farmacorresistente. Está indicada como terapêutica adjuvante no tratamento de convulsões associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, em doentes com 1 ano de idade ou mais. Muitas destas crianças não conseguem deglutir os comprimidos ou precisam de uma dose específica de substância ativa. Logo, é necessário intervir e enveredar pelo caminho da personalização da terapêutica [8].

Intervenção/Desenvolvimento

Assim, preparei cápsulas de rufinamida para um indivíduo pediátrico, cuja epilepsia não estava controlada.

A criança, em questão, foi diagnosticada com a síndrome de Lennox Gastaut. Esta corresponde a uma forma grave de epilepsia rara, cuja prevalência oscila entre 3 e 6 % no segmento de crianças com epilepsia [9].

Embora não seja consensual, a síndrome de Lennox Gastaut pode ser diferenciada de outras patologias epiléticas com recurso a 3 critérios: o surgimento de múltiplos tipos de convulsões, um eletroencefalograma anormal com um padrão típico (complexo ponta-onda lenta) e ainda um atraso no desenvolvimento intelectual [9].

A rufinamida integra a terceira linha de tratamento e mostrou-se benéfica na redução na frequência das convulsões e das crises atónicas, aquando do uso como terapia complementar em comparação com o placebo [10].

A rufinamida é um derivado de um triazol que tem várias diferenças estruturais em relação a outros fármacos antiepilépticos, cujo mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido. A rufinamida poderá exercer o seu efeito antiepiléptico através da modulação da atividade dos canais de sódio, prolongando o seu estado inativo, suprimindo a hiperexcitabilidade neuronal e estabilizando as membranas celulares [9].

Foi empregue o método volumétrico para a preparação das cápsulas de rufinamida. Este método tem por base o volume, pelo que a cápsula é preenchida com um volume predeterminado da mistura (substância ativa juntamente com o(s) excipiente(s)). Usei um capsulador manual.

Quanto à preparação das cápsulas, sabia que tínhamos disponíveis 15 comprimidos de rufinamida de 200 mg, bem como que foram prescritas cápsulas com 75 mg de rufinamida e ainda que cada cápsula T2 tem capacidade para 0,3 g. A quantidade de rufinamida disponível corresponde a 3000 mg de pó (15 comprimidos × 200 mg), o que multiplicado pelo número de cápsulas, culmina num total de 12 g de mistura necessária. A rufinamida extraída dos comprimidos equivale a 5,6 g de

massa de pó, o restante é a lactose adicionada como excipiente para completar o volume da cápsula - 12 g (total)−5,6 g (pó do comprimido) =6,4 g de lactose).

As reações adversas mais comuns da rufinamida englobam sonolência, náuseas e perda de apetite. O farmacêutico deverá alertar os pais da criança para a possibilidade do surgimento destes efeitos nocivos [11].

Além disso, também deverá ser transmitido aos pais da criança que este antiepilético deverá ser tomado após uma refeição, uma vez que amplifica a extensão da absorção [9].

De acrescentar que a rufinamida tem um perfil cognitivo favorável, o que se revela conveniente, dado os indivíduos com este tipo de epilepsia poderem exibir défice intelectual [9].

Conclusão

Neste tipo de casos, em que estamos perante uma epilepsia refratária, os medicamentos manipulados assumem um papel muito significativo, porque possibilitam a realização dos ajustes específicos e necessários à terapêutica. Com efeito, o farmacêutico demonstrou o seu potencial, pois a preparação das cápsulas permitiu ajustar a dose à condição clínica e ao perfil fisiopatológico da criança, assegurando a estabilidade, homogeneidade e segurança do medicamento manipulado preparado. O farmacêutico é o especialista por excelência em tecnologia farmacêutica, o que lhe permite introduzir excipientes distintos, que tornem o medicamento manipulado o mais adequado possível à situação.

Atividade 3: Dispensa de secukinumab a um indivíduo com artrite psoriática, bem como com espondilite anquilosante.

Contextualização

No decorrer do meu estágio, surgiu a oportunidade de fazer o seguimento de um indivíduo com 47 anos, diagnosticado com artrite psoriática, assim como com espondilite anquilosante. Ambas limitam a qualidade de vida e apresentam uma evolução variável e modificável.

O secukinumab é um anticorpo monoclonal humanizado, que inibe seletivamente a interleucina-17 A (IL-17A). Este medicamento biológico está indicado para o tratamento de múltiplas doenças inflamatórias crónicas, como artrite psoriática e espondilite anquilosante [13].

O secukinumab é um medicamento de dispensa quase exclusivamente hospitalar, sendo prescrito pelo médico especialista. A sua administração visa mitigar a resposta inflamatória, assim como o controlo da progressão das manifestações articulares, intrínsecas quer à artrite reumatoide, quer à espondilite anquilosante [13].

O farmacêutico desempenhou um papel fundamental, porque avaliou a elegibilidade terapêutica do doente e realizou o acompanhamento da adesão ao regime farmacológico. Adicionalmente, o farmacêutico ainda está encarregue de transmitir ao doente as condições de conservação e o modo de administração deste medicamento biológico [14].

A dispensa de secukinumab efetuada no *opća bolnica* Pula, na Croácia, enquadra-se nos primórdios dos princípios da farmacoterapia personalizada, sublinhando a preponderância do farmacêutico hospitalar na utilização racional de medicamentos biológicos. Os medicamentos supramencionados mostram-se relevantes, em virtude do seu elevado custo para o sistema nacional de saúde e o seu impacto clínico.

Desenvolvimento/Intervenção

A doente apresenta antecedentes de alergia quer à cefuroxima, quer ao diclofenac, bem como um défice de vitamina D. Foi diagnosticada com radiculopatia cervical e existem ainda provas do surgimento de osteoartrose bilateral de mãos, relacionada amiúde com a dactilite. Observa-se ainda a presença de psoríase ungueal e entesites, sinais associados a patologias inflamatórias do foro reumatológico.

Posto isto, a terapêutica previamente instituída - naproxeno 2 vezes ao dia e fisioterapia – mostrou-se ineficaz. Assim sendo, foi necessário que os farmacêuticos estudassem o caso deste indivíduo, no sentido de encontrar uma terapêutica adequada. Assim, os farmacêuticos do *opća bolnica* Pula analisaram a fundo estas duas afeções autoimunes.

A artrite psoriática afigura-se uma patologia inflamatória crónica que atinge o sistema músculo-esquelético e é associada amiúde à psoríase. É caraterizada pela artrite periférica, dactilite (inchaço difuso dos dedos) e entesite (inflamação na inserção de tendões e ligamentos no osso). As lesões

nas unhas surgem frequentemente em pessoas diagnosticadas com esta doença. Os sintomas na pele tendem a ser os primeiros a emergir, aos quais se segue a artrite, porém esta sequência de eventos pode variar de pessoa para pessoa [15][17].

A espondiloartrite axial é uma patologia reumática inflamatória crónica que compromete a integridade do esqueleto axial, mormente a coluna vertebral, assim como as articulações sacroilíacas. Para além do envolvimento axial, também são observadas manifestações extra-musculoesqueléticas, a título de exemplo uveíte anterior aguda, doença inflamatória intestinal e psoríase. A espondiloartrite axial engloba um espetro de doentes com ou sem alterações radiográficas visíveis nas articulações sacroilíacas. Deste modo, procede-se à distinção entre espondiloartrite axial radiográfica, também denominada espondiloartrite anquilosante e espondiloartrite não radiográfica [16][18].

A doente tem doença axial refratária à terapêutica convencional com anti-inflamatórios não esteróides e ainda manifestações associadas à psoríase, nomeadamente a ungueal. A ausência de doença inflamatória intestinal (esta apresenta-se como uma restrição ao uso de inibidores de IL-17 A, dado o risco de agravamento) e o histórico de uveíte recorrente contribuem e sustentam o uso do secukinumab como a terapêutica mais compatível com a doente. A escolha do secukinumab reflete uma decisão terapêutica tomada por uma equipa multidisciplinar, que inclui o farmacêutico, alinhada com as diretrizes da ASAS-EULAR [15][16].

O farmacêutico educou ainda a utente sobre a conservação deste medicamento, que tem de estar refrigerado (com temperatura entre 2-8 °C), bem como protegido da luz. Adicionalmente, o farmacêutico deve explicar ao doente a necessidade de retirar o medicamento do frigorífico 20 minutos antes da administração da injeção e também a técnica de administração do secukinumab. O local de administração deverá ser desinfetado, e normalmente corresponde à coxa ou ao abdómen. Deve alternar-se o local, no sentido de minimizar a possibilidade da ocorrência de reações locais. O farmacêutico deverá ainda comunicar ao utente a importância da adesão à terapêutica, não só porque se trata de um medicamento biológico dispendioso, mas também porque o doente não obtém os efeitos terapêuticos desejados, na eventualidade da não adesão à toma de secukinumab. O farmacêutico deverá ainda enfatizar a importância da adoção de um estilo de vida saudável, tais como uma alimentação equilibrada e variada, exercício físico regular e cessação tabágica para promover uma boa evolução clínica.

Conclusão

A intervenção farmacêutica na dispensa deste medicamento biológico constitui uma experiência particularmente enriquecedora. Possibilitou que eu aprofundasse a minha compreensão da complexidade inerente à abordagem terapêutica de patologias inflamatórias crónicas, tais como a artrite psoriática e a espondiloartrite axial. Esta atividade evidenciou a preponderância do

farmacêutico hospitalar, quer na análise da adequação terapêutica biológica, quer na promoção do seu uso racional, especialmente, tendo em consideração o custo substancial e o impacto clínico. Por fim, esta experiência reiterou o valor da colaboração multidisciplinar na elaboração de decisões clínicas e demonstrou que o farmacêutico é uma mais-valia na otimização da adesão à terapêutica e na melhoria da qualidade de vida de doentes com doenças autoimunes de carácter complexo.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em Farmácia Comunitária estendeu-se por um período de três meses, decorrendo entre os dias 12 de maio a 12 de agosto, na Farmácia Moura. A Farmácia Moura situa-se na Rua Montenegro nº 191, na cidade de Fafe. A prestação de serviços é efetuada numa população diversificada. Nos meses de verão, começaram a aparecer alguns turistas e emigrantes.

Inserida num centro urbano médio, a Farmácia Moura sobressai pela sua localização estratégica e pela proximidade com os utentes. A sua equipa, altamente capacitada e com um fluxo de trabalho sinérgico, é composta por sete farmacêuticos (as), seis técnicos (as) de farmácia e duas técnicas auxiliares de farmácia. A equipa é liderada pela diretora técnica, Drª. Alda Rocha, que assumiu o papel de minha monitora, acompanhando de perto a minha integração e desenvolvimento profissional ao longo deste período.

O horário de funcionamento da Farmácia Moura é das 8h30 às 22h30, de segunda a sábado, e das 9h às 20h30 aos domingos e feriados. Ademais, a farmácia realiza o serviço de atendimento de 24 horas, em consonância com o plano estabelecido pela autarquia de Fafe.

A Farmácia Moura está organizada em diversas áreas funcionais, nomeadamente, os balcões de atendimento ao público e os expositores, os 2 gabinetes dedicados à prestação de serviços farmacêuticos e o *backoffice* onde se encontra um laboratório de medicamentos manipulados que não é usado amiúde, sendo a maioria dos medicamentos manipulados subcontratados com farmácias parceiras. A oferta de serviços é ampla, pelo que saliento apenas alguns tais como a avaliação de parâmetros antropométricos (peso, altura e índice de massa corporal (IMC)) e ainda a determinação de parâmetros bioquímicos como a pressão arterial, o colesterol total, os triglicerídeos, a glicemia capilar e os valores de ácido úrico. Para além disso, são também disponibilizadas consultas de enfermagem, podologia e nutricionismo. A farmácia Moura procede à dispensa de medicamentos hospitalares, possibilitando a dispensa desta medicação em proximidade, o que constitui uma mais-valia para a comunidade.

Relativamente ao sistema informático, a Farmácia Moura utiliza o SIFARMA da Glintt, ferramenta vital para a coordenação eficiente de todas as operações da farmácia, desde o processamento de encomendas, faturação e devoluções, reservas, até à gestão de stocks e atendimento ao público.

Todos estes aspetos concorrem para um serviço de elevada qualidade, centrado nas necessidades da comunidade e na promoção do seu bem-estar e segurança terapêutica. Estes valores foram

constantemente destacados durante o meu estágio e fundamentam o papel central do farmacêutico comunitário na prestação de cuidados de saúde de proximidade.

2-Cronograma e sua explicação

A tabela 2 apresenta uma descrição das principais atividades realizadas no decorrer do meu estágio curricular em farmácia comunitária, na farmácia moura, em consonância com o plano de estágio em vigor.

Tabela 2-Cronograma mensal das atividades realizadas no decurso do meu estágio na farmácia moura

Atividades Realizadas	Maio	Junho	Julho	Agosto
Introdução à equipa, ao espaço e ao módulo de atendimento				
Receção e conferência de encomendas				
Controlo de *stocks* e gestão de validades				
Devoluções, regularização de devoluções de produtos farmacêuticos e notas de crédito				
Medição de parâmetros bioquímicos				
Observação de atendimentos				
Atendimento ao público com supervisão				
Atendimento autónomo				

No dia 12 de maio iniciei o meu estágio na Farmácia Moura, onde tive a oportunidade de integrar a equipa e desempenhar, numa fase inicial, sobretudo tarefas de *backoffice*. Contactei com o SIFARMA, explorando as suas inúmeras funcionalidades, como a receção de encomendas, uma operação essencial para uma gestão eficiente do stock e para a organização interna da farmácia.

Paralelamente, aprofundei o conhecimento relativo aos procedimentos de armazenamento, reposição de medicamentos e outros produtos, pelo que fiquei ciente da preponderância de uma organização rigorosa. De acrescentar que a disposição certa dos medicamentos, com base no seu prazo de validade – nomeadamente o posicionamento dos medicamentos com validade mais curta à frente para serem dispensados em primeiro lugar- demonstrou-se fundamental para salvaguardar a segurança e eficácia na dispensa.

Esta etapa inicial viabilizou a minha familiarização relativamente ao fluxo interno da farmácia moura, à identificação dos medicamentos dispensados mais amiúde e ao aprofundamento do meu conhecimento sobre as suas indicações terapêuticas e efeitos secundários relevantes.

A partir do mês de junho comecei a interagir mais diretamente com os utentes, procedendo à medição de parâmetros bioquímicos, particularmente a pressão arterial e a glicemia capilar. Simultaneamente, comecei a acompanhar o atendimento ao balcão, inicialmente somente como observadora, evoluindo gradualmente para uma participação mais ativa, sempre sob a supervisão de um dos membros da equipa. A equipa da farmácia moura foi incansável no apoio prestado, explicando-me os diferentes casos clínicos que surgiam e a racionalidade terapêutica por detrás da escolha dos medicamentos.

No mês de julho, passei gradualmente a realizar atendimentos ao público com dispensa clínica de medicamentos não sujeitos a receita médica, dispositivos médicos, medicamentos sujeitos a receita médica, estupefacientes e psicotrópicos. Esta fase permitiu a criação de autonomia, mas sempre com alguém da equipa por perto para me auxiliar no que fosse necessário. Foi um dos períodos mais desafiantes e marcantes do estágio. De mencionar que o atendimento ao público também englobou a preparação de antibióticos e o aconselhamento, maioritariamente de produtos cosméticos.

No decurso do estágio, tive a oportunidade de presenciar o papel fundamental do farmacêutico comunitário na promoção da saúde individual e coletiva. Esta experiência revelou-se extremamente enriquecedora e inspiradora, possibilitando a consolidação dos meus conhecimentos teóricos prévios, aprimorar competências práticas e, ainda, traçar ideias para futuras atividades no âmbito do plano de estágio.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Promoção da Adesão à Terapêutica

Contextualização

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, tive contacto com uma situação clínica que despertou a minha atenção. Um utente de 70 anos, diagnosticado com diabetes mellitus tipo 2, cessou abruptamente a toma da associação cinarizina (20 mg) e dimenidrinato (40 mg), menos de 1 semana após ter iniciado a sua toma. O doente afirmou que lhe disseram que o medicamento em questão demorava 3 semanas a surtir efeito. Declarou que "isto é muito tempo para tomar comprimidos sem melhorar". No sentido de excluir outra possíveis causas para as tonturas que o indivíduo mencionou, a farmacêutica procedeu à medição da pressão arterial, cujos valores se encontravam normais. O doente questionou se não existiria "um medicamento melhor". A farmacêutica esclareceu que o medicamento prescrito é seguro, eficaz e tem qualidade, e que a sua escolha resultou de uma avaliação clínica, que teve em consideração o perfil fisiopatológico do doente [19].

Intervenção/Desenvolvimento

O envelhecimento demográfico é uma realidade universal, mas mais preponderante na Europa. Apesar de não se tratar de uma doença, acarreta uma panóplia de consequências, positivas e negativas, para a sociedade. Os efeitos prejudiciais englobam o facto desta franja da população sobrecarregar o serviço nacional de saúde, porque possui um maior número de doenças crónicas. Por conseguinte, têm um grande número de fármacos prescritos, o que em simultâneo com a carência de autonomia física e cognitiva incrementa a não adesão à terapêutica. Raros são os utentes que estão cientes do propósito da medicação que tomam, em virtude do défice de literacia em saúde que vigora em Portugal. A literacia em saúde diz respeito à capacidade que cada pessoa tem para compreender os fatores que condicionam a sua saúde e de saber como lidar com eles no quotidiano [20].

A promoção da literacia em saúde deve ser desenvolvida de modo contínuo e adaptado às diferentes faixas etárias, desde a infância, através de ações didáticas nas escolas, até à população idosa, recorrendo à utilização de linguagem simples e clara e também, por exemplo, a pictogramas. Apesar de diversos estudos reportarem uma associação positiva entre níveis elevados de literacia em saúde e uma melhor adesão à terapêutica, sublinho que esta relação não é assim tão linear. A literacia em saúde pode atuar como mediador de variáveis que têm um impacto direto na adesão. Todavia, a literatura demonstrou que intervenções dirigidas à melhoria da literacia têm efeitos benéficos, quer na compreensão da informação por parte do utente, quer na adesão à terapêutica instituída [20] [21] [22].

A farmacêutica em questão demonstrou competências robustas de comunicação em saúde, procurando esclarecer o número de vezes necessárias o doente, relativamente à adequação do medicamento prescrito ao seu quadro clínico. O utente, confuso, relativamente à eficácia do fármaco, exibia resistência à toma, porque acreditava que se tratava de outro medicamento para as vertigens, a beta-histina, a qual apresenta latência de ação. A farmacêutica clarificou que a associação de cinarizina (20 mg) e dimenidrinato (40 mg), contrariamente à beta-histina, que conduz à modulação da microcirculação do ouvido interno, apresenta um início de ação célere [20] [23].

A profissional de saúde reiterou a importância de cumprir o regime terapêutico pelo período indicado pelo médico, por forma a aferir a eficácia do tratamento e excluir outras possíveis causas subjacentes para os sintomas. A farmacêutica reforçou que a adesão ao tratamento era essencial para a melhoria da qualidade de vida do utente. Graças às explicações da farmacêutica e à relação terapêutica previamente estabelecida, o doente aceitou seguir a terapêutica prescrita.

Conclusão

Se for calma e acessível, a comunicação em saúde é essencial para que os profissionais de saúde consigam desempenhar eficazmente a sua função, na qualidade de agentes promotores da mudança de comportamento e do aumento da literacia em saúde. É fundamental que o farmacêutico se exprima com uma linguagem pautada pela simplicidade, assertividade, empatia e positividade, no sentido de possibilitar a compreensão e transmissão da informação crucial ao utente.

Verifica-se que quanto maior é o conhecimento do utente face aos medicamentos que toma, maior é a adesão à terapêutica e mais adequado é o uso dos fármacos. Em contrapartida, doentes com baixos níveis de literacia em saúde revelam dificuldades extensas no que concerne à compreensão do modo de utilização do medicamento, assim como na gestão da terapêutica [20].

Atividade 2: Recém-nascida com alergia severa à proteína do leite de vaca e deficiência na ornitina transcarbamilase: relato de um caso clínico

Palavras-chave: “relato de um caso clínico”, “alergia à proteína do leite de vaca”, “deficiência de ornitina transcarbamilase”, “hiperamonemia”, “recém-nascida”

Resumo

A alergia à proteína do leite de vaca é a alergia alimentar mais frequente em lactentes. Por sua vez, a deficiência em ornitina transcarbamilase afigura-se o distúrbio mais comum do ciclo da ureia. A coexistência destas patologias é, todavia, extremamente rara [24] [26].

Descrevo o caso de uma recém-nascida do género feminino com quadro clínico marcado por vómitos, diarreia, irritabilidade e letargia. A bebé foi diagnosticada com alergia à proteína do leite vaca. Todavia, certos sintomas persistiram, pelo que uma nova bateria de exames evidenciou o diagnóstico de uma patologia subjacente, a deficiência na ornitina transcarbamilase. Tal patologia foi corroborada por testes genéticos. Foi instituída uma fórmula láctea infantil aminoacídica, bem como a toma de benzoato de sódio e a suplementação com arginina. A recém-nascida desenvolveu sequelas, mormente epilepsia, mas encontra-se estável.

Este caso ilustra a importância do diagnóstico precoce, assim como da abordagem terapêutica integrada, essencial para evitar sequelas graves. A partilha deste relato poderá contribuir para orientar a gestão clínica de casos semelhantes no contexto neonatal.

Introdução

A prevalência de alergias alimentares aumentou nas últimas décadas, afetando, atualmente, 6% a 8% das crianças em todo o mundo. A alergia à proteína do leite de vaca é a alergia alimentar mais comum no primeiro ano de vida, com uma prevalência estimada de 0,5 % nos lactentes exclusivamente amamentados. As alergias alimentares podem ser mediadas por imunoglobulina E ou não serem mediadas pela mesma e ainda podem ser mistas. O diagnóstico desta alergia alimentar assenta comummente na melhoria dos sintomas após eliminação do alergénio e no reaparecimento dos mesmos após reexposição controlada. As alterações intestinais associadas podem originar má nutrição, atraso no crescimento e anemia [25].

A deficiência na ornitina transcarbamilase constitui um distúrbio do ciclo da ureia associado ao cromossoma X, cuja prevalência varia entre 1: 14 000 e 1: 77 000 nados-vivos. A apresentação clínica é heterogénea. A deficiência desta enzima compromete a conversão da amónia em ureia, culminando em hiperamonémia, acumulação de glutamina e outros aminoácidos. Em

contrapartida, são detetados níveis baixos de citrulina, desvio do carbamoil-fosfato para a síntese de pirimidinas e também um aumento da excreção do ácido orótico urinário. Devido à inativação do cromossoma X, as mulheres heterozigóticas podem apresentar manifestações que variam entre assintomáticas a crises graves desde a infância [27] [28].

Apresentação do caso clínico

Recém-nascida do sexo feminino, filha de pais não consanguíneos, com gravidez e parto normais. Após alta hospitalar ao segundo dia de vida, os pais introduziram fórmula láctea por aparente insatisfação com o leite materno. No quarto dia, a lactente deu entrada nas urgências após episódio de perda de consciência. Apresentava sinais de desidratação, irritabilidade, letargia, diarreia, taquicardia e taquipneia.

No vigésimo quinto dia de vida, foi diagnosticada com alergia à proteína do leite de vaca. Contudo, alguns dos sintomas permaneceram após a substituição do leite materno pela fórmula infantil adequada, o que motivou a realização de novos exames. No trigésimo quinto dia de vida, a bebé apresentava hiperamonémia e níveis elevados de glutamina. A investigação culminou na confirmação genética de deficiência na ornitina transcarbamilase. A acumulação de amónia teve consequências neurológicas irreversíveis, nomeadamente epilepsia.

Foi instituída terapêutica com dieta hipoproteica, benzoato de sódio e arginina, com melhoria clínica progressiva. O controlo da amónia plasmática e a avaliação nutricional regular são cruciais. A criança mostrou boa adesão à terapêutica, tolerância à fórmula isenta de leite e crescimento adequado. Não foram registados efeitos adversos relevantes após o início do tratamento.

Atividade 3: Dispensa do medicamento hospitalar, anfotericina B lipossómica

Contextualização

O serviço de dispensa de medicamentos em proximidade teve início em Portugal, no término de 2016, com o projeto piloto da dispensa de terapêuticas antirretrovirais através das farmácias comunitárias. Mais recentemente, o decreto-lei nº 138/2023 regulamentou esta tipologia de dispensa que institui o "regime de dispensa em proximidade de medicamentos e outros produtos de saúde prescritos em ambulatório hospitalar, no âmbito dos estabelecimentos e serviços do serviço nacional de saúde, aos quais compete garantir a prestação de cuidados hospitalares". Este recente enquadramento legislativo visa incrementar a comodidade do utente e promover um acesso mais facilitado e equitativo à terapêutica. Simultaneamente, garante o acompanhamento por um profissional de saúde – o farmacêutico. Na farmácia comunitária, o farmacêutico desempenha um papel determinante não só na dispensa, mas também no registo de informação clínica relevante no processo do utente. Esta partilha de dados favorece uma abordagem mais integrada e contínua dos cuidados de saúde [30].

No decorrer do meu estágio em farmácia comunitária, tive a oportunidade de contactar com a dispensa de um medicamento hospitalar, a anfotericina B lipossómica, e de testemunhar o papel relevante do farmacêutico na dispensa e no acompanhamento destes utentes.

Intervenção/Desenvolvimento

As infeções fúngicas invasivas estão na origem de morbilidade e mortalidade nos indivíduos que realizam um transplante de pulmão [31].

Ainda que seja sempre adotada profilaxia antifúngica neste agrupamento de doentes, persiste alguma incerteza no que concerne à escolha da estratégia e da terapêutica antifúngica mais adequada. A literatura evidencia a ausência de consenso robusto relativamente à melhor estratégia. Os melhores antifúngicos para a prevenção não reúnem consenso [31].

Os azóis são, por norma, considerados fármacos de primeira linha na profilaxia antifúngica em doentes transplantados, sobretudo em transplantes de órgãos sólidos, tal como o pulmão. O espetro amplo dos antifúngicos supramencionados, a boa biodisponibilidade oral e intravenosa e ainda a evidência clínica justificam o seu uso amiúde. Contudo, a sua eficácia pode ser comprometida pela interação farmacocinética com outros medicamentos metabolizados pelo citrocromo P450. No caso em análise, o doente encontrava-se sob terapêutica com hipoglicemiantes orais, tacrolímus, everolímus e inibidores da bomba de protões**,** fármacos que alteram significativamente os níveis plasmáticos dos azóis. Dado o risco de interação e a

complexidade do perfil farmacológico do doente, optou-se pelo emprego de anfotericina B lipossómica. Embora o emprego da forma lipossómica da anfotericina B, em comparação com a anfotericina B convencional, implique uma menor probabilidade da ocorrência de comprometimento renal e, em casos extremos e severos, insuficiência renal, assim como de hipocalémia, estes efeitos adversos poderão ocorrer [31] [33].

Assim, o farmacêutico, ciente destes riscos, desempenhou um papel proativo na educação do doente, alertando-o para sinais precoces de toxicidade renal (fadiga persistente, edemas, alterações nas características da urina) e de défice de potássio (fraqueza muscular, cãibras, arritmias, obstipação), promovendo uma atitude preventiva e capacitando o utente para a sua própria vigilância clínica [32] [33].

Este caso exemplifica a importância da individualização terapêutica e da intervenção farmacêutica orientada, num contexto em que a escolha da terapêutica antifúngica tem de ser ponderada à luz das características farmacológicas do tratamento de base.

Conclusão

A dispensa em proximidade de medicamentos hospitalares representa uma evolução significativa na prestação de cuidados de saúde centrados no utente, promovendo acesso, comodidade e continuidade de cuidados. O farmacêutico comunitário, pela sua acessibilidade, conhecimento técnico e capacidade de comunicação, assume um papel preponderante, não só na gestão da terapêutica, mas também na educação, monitorização e seguimento do doente. A experiência com a anfotericina B lipossómica reforça a relevância da intervenção farmacêutica na prevenção de reações adversas, no reforço da adesão terapêutica e na coordenação interdisciplinar de cuidados. Assim, corrobora o valor estratégico da farmácia comunitária no contexto do serviço nacional de saúde.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Suplementação intramuscular com vitamina B12

Enquadramento

No decurso do meu estágio na farmácia moura, tive oportunidade de observar um número considerável de utentes com prescrição médica de vitamina B12, por via intramuscular. Aliás, esta forma de suplementação era, inclusivamente, administrada amiúde na própria farmácia. Este contacto direto despertou o meu interesse sobre esta questão.

A necessidade de suplementação emerge, na maioria dos casos, em virtude de um indivíduo exibir comportamentos de risco ou apresentar fatores possivelmente precipitantes de deficiência em vitamina B12 [34].

A vitamina B12, cobalamina, é uma vitamina hidrossolúvel, naturalmente presente em alimentos de origem animal, como peixe, carne, ovos e ainda produtos nela enriquecidos. Após a sua ingestão, a vitamina B12 desloca-se para o estômago, órgão no qual é extraída das proteínas alimentares. A cobalamina livre associa-se à haptocorrina, uma glicoproteína produzida pelas células parietais gástricas. No intestino, esta ligação é quebrada e ocorre a criação de uma nova entre a cobalamina e o fator intrínseco. Desta forma, a vitamina B12 é absorvida e atinge a circulação sistémica [34] [35] [39].

Essa absorção pode ocorrer através de dois mecanismos distintos. Por um lado, através da difusão passiva, a qual é responsável por apenas 1% a 2% da absorção total e eficaz, somente em doses muito elevadas. Em contrapartida, existe a via do complexo vitamina B12-fator intrínseco, que corresponde à principal forma de absorção fisiológica. Logo, são requeridas doses elevadas, no sentido de obter o benefício terapêutico, nos casos onde há distúrbios que comprometem o funcionamento dos recetores [34] [39].

A deficiência em vitamina B12 pode advir de causas adquiridas ou hereditárias. Entre as causas adquiridas, saliento a ingestão insuficiente (em dietas vegetarianas ou vegans e em contextos de má-nutrição), alterações anatómicas (gastrectomias, *bypass* gástrico ou resseções do íleo), uso de fármacos como metformina ou inibidores da bomba de protões e ainda o consumo desregrado de álcool [35].

As modificações gástricas que afetam as células parietais, como a gastrectomia ou o *bypass* gástrico, reduzem de forma significativa a produção de fator intrínseco, tornando mais difícil a

absorção da vitamina B12. Nestas circunstâncias ainda se insere a anemia perniciosa, uma doença autoimune, na qual o sistema imunitário destrói as células parietais gástricas, levando à diminuição do fator intrínseco e, consequentemente, à má absorção desta vitamina. Importa salientar que este défice progressivo pode manifestar-se através de anemia megaloblástica e sintomas neurológicos, que em estádios mais avançados podem tornar-se irreversíveis [34] [35].

As doenças inflamatórias intestinais, como a doença de Crohn e a colite ulcerosa, também podem obstruir a absorção da vitamina B12, caso afetem o íleo terminal [34] [35].

Embora sejam raras, aponto as causas genéticas, que incluem mutações em genes que codificam proteínas envolvidas na absorção, transporte ou metabolismo intracelular da vitamina B12 [34] [35].

Diagnóstico do problema

Não existe um método de referência consensual para diagnosticar a deficiência em vitamina B12. No entanto, podem ser realizados múltiplos testes para identificar esta carência. A determinação não só dos níveis séricos de vitamina B12, mas também dos níveis séricos de holotranscobalamina, é recomendada como primeiro passo de diagnóstico. Em contextos singulares, como a gravidez ou o uso recreativo de óxido nitroso, a avaliação de vitamina B12 ativa (holotranscobalamina) pode revelar-se mais apropriada [36].

Segundo a diretriz clínica NICE NG239, a deficiência confirmada em vitamina B12 é geralmente considerada quando os níveis séricos se encontram abaixo de 150–180 pmol/L. Valores entre 150 e 221 pmol/L são classificados como limítrofes, pelo que, nestes casos, o resultado é inconclusivo e exige uma investigação adicional [36].

Perante estes valores marginais ou sempre que haja sintomatologia sugestiva de deficiência, mesmo estando os valores aparentemente normais, é recomendado o doseamento de ácido metilmalónico. Este é um biomarcador sensível da atividade intracelular da vitamina B12. Na impossibilidade de o determinar, a alternativa é o doseamento da homocisteína, outro biomarcador que se eleva em estados de deficiência funcional de vitamina B12 [36].

De acordo com o algoritmo clínico descrito em recomendações clínicas, níveis baixos de ácido metilmalónico descartam a deficiência em vitamina B12. Por outro lado, níveis elevados indiciam uma deficiência funcional de vitamina B12, pelo que é necessário ponderar a hipótese de anemia perniciosa. Se esta suspeita se confirmar, a investigação clínica prossegue com a determinação de anticorpos anti-fator intrínseco. A sua presença corrobora a hipótese de anemia perniciosa. Caso não sejam detetados, será necessário medir a gastrina sérica. A ascensão da gastrina a valores

elevados é compatível com a atrofia gástrica autoimune. Valores de cariz baixo a normal tornam esta hipótese menos provável [37].

Os testes complementares de homocisteína, metionina e ácido metilmalónico podem ser realizados no sentido de apoiar o diagnóstico. Mas, importa referir que os estes testes não estão amplamente disponíveis e os seus valores de referência variam de laboratório para laboratório [36] [37].

Nas situações em que se levantem suspeitas de erros inatos do metabolismo da cobalamina, especialmente em indivíduos jovens ou com manifestações neurológicas precoces, podem ser realizadas a sequenciação completa do exoma ou estudos de complementação em fibroblastos. No entanto, estes testes são de uso reservado e dependem do contexto clínico específico [36] [37].

Importa destacar que os valores de vitamina B12 sérica podem apresentar-se dentro dos valores tabelados, especialmente nas fases iniciais ou em contexto de alterações funcionais. Tal deve ser considerado no diagnóstico e na monitorização da resposta à suplementação instituída. Níveis elevados de vitamina B12 sérica não asseguram, por si só, a eficácia terapêutica (sobretudo quando há persistência dos sintomas) [36] [37].

Entre os sinais e sintomas mais comuns da deficiência em vitamina B12 incluem-se aqueles associados a anemia, como a palidez, a fraqueza, a fadiga e dispneia, bem como manifestações gastrointestinais, como a dor epigástrica e glossite [36] [37].

De realçar de que tendo em conta a diretriz clínica (NG239) a investigação diagnóstica é recomendada quando a pessoa apresenta, pelo menos 1 sintoma comum (anemia, glossite, neuropatia, problemas cognitivos, alterações visuais) e pelo menos 1 fator de risco comum (dieta pobre em B12, cirurgia gastrointestinal, uso prolongado de metformina ou inibidores de bomba de protões, histórico familiar de condição autoimune) [36].

Fisiopatologia da situação

A absorção da vitamina B12 corresponde a um processo fisiológico complexo e multifásico [34] [35].

Primeiramente, no estômago, a vitamina B12 é libertada das proteínas dietéticas pela ação do ácido clorídrico e da pepsina. De seguida, ocorre a ligação à haptocorrina (também denominada transcobalamina I), uma glicoproteína produzida quer pelas glândulas salivares, quer pelas células gástricas. Esta ligação protege a cobalamina da degradação ácida no estômago [34].

Posteriormente, no duodeno, as enzimas pancreáticas, como a tripsina, degradam a haptocorrina, induzindo a libertação da vitamina B12. Esta passa a associar-se ao fator intrínseco, produzido pelas células parietais gástricas [34].

A absorção efetiva da vitamina B12 ocorre no íleo terminal, no qual o complexo B12-fator intrínseco é reconhecido por recetores na membrana dos enterócitos. Estes recetores são designados cubam e são um complexo formado pelas proteínas cubilina e amnionless [34].

O surgimento de interferências em qualquer fase deste processo pode comprometer significativamente a biodisponibilidade da vitamina B12, conduzindo a um estado de deficiência [34] [36].

As principais consequências fisiopatológicas associadas à deficiência em vitamina B12 englobam afeções no sistema hematológico, neurológicas, cognitivas e gastrointestinais [34] [38].

No que concerne ao sistema hematopoiético, destaca-se a anemia megaloblástica, resultante da alteração da síntese de ADN, nas células precursoras eritroides [34] [36].

A nível neurológico, a carência em vitamina B12 pode provocar neuropatia periférica e desmielinização da medula espinal, traduzindo-se assim em parestesias, alterações da marcha e diminuição da sensibilidade [34] [38].

Ainda podem emergir alterações cognitivas e psiquiátricas, tais como depressão, irritabilidade, défices de memória, confusão mental e mesmo demência em casos mais avançados [34] [38].

No trato gastrointestinal pode surgir glossite atrófica, anorexia, perda ponderal, diarreia ou obstipação e também queilite angular [34] [35].

Tratamento farmacológico

O tratamento da deficiência de vitamina B12 visa restaurar as reservas fisiológicas da cobalamina, corrigir as manifestações vinculadas a esta carência e ainda precaver repercussões a longo prazo. A abordagem terapêutica é condicionada pela causa, a qual pode configurar-se como congénita ou adquirida, bem como pela severidade clínica da situação. As recomendações variam consoante o país e as diretrizes adotadas [36] [39].

Nos casos de deficiências congénitas, a título de exemplo a deficiência do fator intrínseco, a síndrome de Imerslund-Gräsbeck e ainda os defeitos na transcobalamina II, a administração parenteral constitui a via de administração mais adequada. Inicialmente, realiza-se a administração diária, usualmente de 1 mg, caso o quadro clínico o justifique. Seguidamente, começam os regimes de manutenção com periodicidade mensal ou bimensal. Já a deficiência de haptocorrina não requer tratamento, uma vez que não pressupõe uma insuficiência funcional da vitamina B12 ativa. Pode ser realizada uma dose de carga, a qual varia entre 0,5 mg e 1mg de hidroxocobalamina [34] [36].

No que concerne às causas adquiridas de deficiência em vitamina B12, as múltiplas diretrizes clínicas internacionais estipularam vários algoritmos clínicos.

O *British National Formulary* dá prioridade à administração intramuscular de hidroxocobalamina, quer em regimes de indução, quer em regimes de manutenção. Assim, em indivíduos com envolvimento neurológico, é recomendado 1 mg de hidroxocobalamina em dias alternados até não existir melhoria clínica. Posteriormente, deverá ser efetuada a manutenção com 1 mg intramuscular a cada dois meses. Se não se verificar envolvimento neurológico, é recomendado 1 mg de forma intramuscular três vezes por semana durante duas semanas. Depois, seguir-se-á o tratamento de manutenção com 1 mg trimestral de forma intramuscular. Se o indivíduo for assintomático, a dose recomendada é de 50 µg [34].

A *British Columbia Medical Association* aponta que na ausência de comprometimento neurológico, a via oral é a preferida. Para o tratamento de anemia perniciosa ou má-absorção é recomendado 1mg de cianocobalamina diário *per os*. A administração parenteral é empregue em casos com sintomatologia mais severa e preocupante. É proposta a administração intramuscular de 1 mg de cianocobalamina por um período máximo de 5 dias, seguido pela toma oral de 1 a 2 mg de cianocobalamina. Os níveis de vitamina B12 deverão normalizar ao final de 4 a 6 meses [34].

Em França, o agregado care B12 aconselha esquemas de tratamento díspares, em função da gravidade e da origem da deficiência em cobalamina. Estas recomendações convergem com as demais, dado a via intramuscular ser selecionada para o tratamento de casos mais graves, enquanto a via oral é empregue em indivíduos com défices modestos [34].

Nos países baixos, as diretrizes clínicas também são similares [34].

Na austrália, as orientações para a abordagem terapêutica em crianças englobam doses elevadas intramusculares para lactentes com carência de vitamina B12, seguidas de manutenção oral aquando da estabilização do quadro clínico. Em crianças mais velhas e em casos subclínicos são praticadas doses orais mais diminutas [34].

Não obstante estas recomendações se revestirem de uma preponderância elevada para nortearem a prática clínica, durante o meu estágio curricular na Farmácia Moura, a realidade afastava-se por vezes dos algoritmos internacionais. A suplementação com vitamina B12 é procurada não apenas por indivíduos com défice laboratorial confirmado, mas também por pessoas que foram submetidas a gastrectomia total ou parcial, que sofrem de doenças intestinais crónicas que prejudicam a absorção, que lidam com a dor neuropática ou que relatam sentir fadiga persistente, desmotivação e depressão [34] [36].

A via intramuscular era a mais usada, oferecendo uma resposta mais rápida do que a via oral. Não existe evidência científica de que o exercício físico incremente a absorção de vitamina B12, mas contribui para o bem-estar geral e homeostasia [34] [36] [39].

Deste modo, o tratamento da deficiência da vitamina B12 é uma amálgama do conhecimento alicerçado na evidência científica, com a adaptação à situação clínica e individual de cada pessoa. A farmácia e o farmacêutico são muitas vezes um elemento fulcral na identificação, orientação e no seguimento da suplementação a longo prazo [34] [36] [39].

Mecanística da solução

A administração da vitamina B12 por via intramuscular permite ultrapassar o efeito de primeira passagem. Os capilares musculares presentes no músculo permitem que a vitamina B12 atinja a corrente sanguínea, independentemente da função gastrointestinal. O recurso a esta via de administração contorna quer a etapa do processo de ligação ao fator intrínseco, quer as etapas subsequentes de absorção intestinal [34] [36] [39].

No plasma, a cobalamina associa-se maioritariamente à transcobalamina II, formando um complexo, que é reconhecido pelos recetores celulares, facilitando a internalização da vitamina B12 nas células alvo [34] [36] [39].

Intracelularmente, a vitamina B12 é convertida nas suas formas metabólicas ativas: metilcobalamina e adenosilcobalamaina. As formas acima mencionadas participam em reações enzimáticas essenciais, tais como a metilação da homocisteína em metionina e a conversão da metilmalonil-CoA em succinil-CoA, processos fundamentais para síntese de DNA e para a função neurológica [37] [39].

O tratamento com injeções intramusculares inicia-se com doses elevadas, como por exemplo 1 mg por semana, para corrigir a deficiência e restabelecer os níveis séricos adequados, seguido de doses de manutenção para evitar recaídas. A monitorização compreende a avaliação clínica, a análise laboratorial dos níveis de vitamina B12 e o hemograma completo [37] [39].

Evidência clínica dos benefícios desta solução

Nesta revisão sistemática e consequente meta-análise, foram identificados, via pesquisa em bases de dados, 634 estudos. Após a remoção de estudos duplicados, bem como da aplicação dos critérios de elegibilidade, permaneceram 17 estudos. Os critérios de exclusão incluíam estudos que detinham dados incompletos, apresentações em seminários e ainda estudos controlados por placebo [38].

O objetivo primordial é descrever as consequências neurológicas da carência em vitamina B12. Foi empregue a técnica AMSTAR-2 com o intuito de aferir o risco da existência de viés nos estudos selecionados [38].

Os resultados reforçaram a necessidade de realizar mais investigação, no que concerne à dose ótima de suplementação em vitamina B12, assim como à periocidade da suplementação. De realçar que é essencial sinalizar indivíduos com risco de desenvolverem carência em cobalamina, no sentido de puder agir de maneira precoce. Os adultos com idades compreendidas entre os 40 e os 90 anos apresentam maior probabilidade de desenvolver distúrbios psicológicos, em virtude da carência em vitamina B12. Os distúrbios supramencionados manifestam-se de formas díspares desde perda de memória, depressão, delírios até alucinações e demência. Assim, caso não exista uma causa óbvia para patologias do foro psiquiátrico, é prudente considerar analisar os níveis de vitamina B12. A produção errática de neurotransmissores, os níveis elevados de homocisteína, bem como de ácido metilmalónico desencadeiam estas manifestações neurológicas nefastas. A franja mais envelhecida da população apresenta dificuldade na absorção de vitamina B12, pelo que a suplementação é amiúde a via mais adequada para repor os níveis de cobalamina. Com recurso a esta revisão sistemática e subsequente meta-análise, foi possível apurar que até à data não foi demonstrada existir vantagem em recorrer à suplementação em vitamina B12, em indivíduos a longo prazo (durante 1 ano ou mais). Por último, este estudo levantou dúvidas sobre se será uma mais-valia determinar os níveis de vitamina B12, na inexistência de anemia ou sinais de comprometimento neurológico. É necessário estipular critérios mais rigorosos, quer para o diagnóstico, quer para a deficiência em vitamina B12 [38].

Nesta revisão sistemática, comparam-se os métodos mais comuns de suplementação em vitamina B12, a via oral e a via intramuscular [39].

3 ensaios clínicos randomizados cumpriram os critérios de elegibilidade impostos. Assim, estavam em análise 153 participantes: 74 com suplementação *per os* de vitamina B12 e 79 com suplementação via intramuscular. A periocidade do tratamento variava entre 3 e 4 meses, sendo que a idade dos participantes oscilava entre os 38,6 aos 72 anos. Apenas a cianocobalamina foi usada na suplementação por via intramuscular. Apesar do nível de evidência não ser muito elevado, este estudo apontou que ambas as formas de administração de vitamina B12 induziram efeitos semelhantes, no que concerne à normalização dos níveis de vitamina B12. Todavia, diferem no custo, sendo que a oral é menos dispendiosa [39].

Num estudo da *American Family Physician*, foi apontado que cerca de 10% da dose administrada por via intramuscular é absorvida. Logo, ocorre uma recuperação mais célere do indivíduo. Além

disso, reporta que doentes com uma causa irreversível de deficiência deverão ser tratados interminavelmente, enquanto aqueles cuja causa for corrigível deverão ser tratados até ao momento em readquiram os níveis normais de vitamina B12 [37].

Num artigo da *frontiers,* foram abordadas com mais detalhe a administração intranasal e subcutânea de vitamina B12 para além das convencionais (via oral e via intramuscular). Há 4 formulações distintas para suplementação com vitamina B12: cianocobalamina, hidroxicobalamina, metilcobalamina e adenosilcobalamina. A via parentérica revela-se eficaz na reposição dos níveis normais de vitamina B12, como foi relatado anteriormente, no tratamento de doenças raras. Os custos financeiros grandes que acarreta, estimularam a procura por outras formas de administração. Por seu turno, a via oral foi testada e obteve algum sucesso. Contudo, ainda não foi estabelecida uma abordagem terapêutica homogénea internacional [34].

Perspetivas futuras

A deficiência em vitamina B12 é comum. Porém, o tratamento e o diagnóstico são complexos. O tratamento é heterogéneo e as formas de administração da suplementação da vitamina B12 expandiram-se para além da via intramuscular e oral. A primeira é custosa, já a segunda exige a toma de doses muito elevados para permitir a normalização dos níveis de cobalamina [34].

Tema 2 – Vacina conjugada pneumocócica 20-valente

Enquadramento

Streptococcus pneumoniae é uma bactéria, gram positiva, *diplococcus* encapsulada. Esta bactéria expressa uma cápsula polissacarídica, que corresponde a um fator de virulência, e também permite classificar o serotipo. Apesar de terem sido identificados mais de 100 serotipos, somente uma pequena fração destes causa doença [40].

Streptococcus pneumoniae está na origem de patologias localizadas e não invasivas, tais como a otite média aguda, bem como de patologias mais severas e potencialmente fatais como pneumonia e meningite [40].

Em 2016, correspondeu à causa mais comum de infeção do trato respiratório inferior. Estas infeções são a maior causa de morbilidade e mortalidade em crianças com menos de 5 anos de idade. 3,5 milhões de casos severos em 2015 e mais de 340 000 mortes foram associados a esta patologia. *Streptococcus pneumoniae* consta entre os patogénicos bacterianos da comunidade que mais induziram hospitalização entre 2010 e 2012. Indivíduos imunodeprimidos e com determinadas comorbilidades apresentam um risco elevado de desenvolver afeções originadas por esta bactéria. De referir que adultos mais velhos afiguram-se uma franja da população particularmente vulnerável [40].

O impacto global da doença pneumónica invasiva reduziu consideravelmente com a introdução de vacinas pneumónicas conjugadas nos programas nacionais de vacinação de vários países. Importa mencionar que existem duas tipologias de vacinas pneumocócicas: a vacina pneumocócica polissacarídica e as vacinas pneumocócicas conjugadas [40].

A primeira vacina pneumocócica heptavalente foi aprovada em 2001 pelo União Europeia. Os serotipos alvo desta vacina compreendiam o 4,6B, 9V,14,18C e 23F. Verificou-se um abaixamento da carga da doença pneumocócica invasiva em 76% em crianças com idade inferior a 5 anos e 45% para os indivíduos de todas as idades [40].

Em 2009, a vacina pneumocócica conjugada 13-valente substitui a vacina anterior, expandindo a cobertura, assegurando a proteção contra 13 serotipos. Todavia, os serotipos para os quais esta vacina não conferia proteção, ainda causavam uma grande quantidade de casos. Foi introduzida no programa nacional de vacinação português em 2015 [40].

13 anos depois, a vacina pneumocócica conjugada 20-valente é aprovada na União Europeia para os adultos. 2 anos depois é autorizado o seu uso em contexto pediátrico. Está inserida no programa nacional de vacinação português desde 1 de janeiro de 2025 [40] [55].

Diagnóstico do problema

A vacina pneumocócica conjugada 20-valente induz imunização ativa para a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média aguda para indivíduos cuja idade esteja compreendida entre as 6 semanas e os 18 anos. Também produz esta imunização ativa para prevenção de doença invasiva e pneumonia para indivíduos com 18 ou mais anos [55] [56]

A pneumonia pode ser subdividida em três ramos: pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia hospitalar (ou nosocomial) e a pneumonia associada aos cuidados de saúde [57].

No que concerne à pneumonia adquirida na comunidade, esta trata-se de uma doença respiratória infeciosa muito comum. A incidência geral oscila entre os 1 e 25 casos por cada 1000 habitantes por ano. Saliento que a incidência é mais elevada em homens, nos cidadãos infetadas pelo vírus da imunodeficiência humana e em indivíduos com dadas comorbilidades, a título de exemplo a doença pulmonar obstrutiva crónica. Cerca de 40% dos indivíduos com pneumonia adquirida na comunidade precisarão de ser hospitalizados, enquanto 5% serão admitidos na unidade de cuidados continuados [42] [50] [51] [52].

A suspeita clínica da existência de uma pneumonia adquirida na comunidade inicia-se com a observação da presença de tosse e a presença simultânea de uma panóplia adicional de sinais e sintomas como dispneia ou taquipneia e ainda dor torácica (toracalgia). A coexistência de manifestações sistémicas – sudoreses, mialgias, arrepios, ou febre - com os sinais e sintomas descritos anteriormente impele o médico a propor a realização de análises à proteína C reativa sérica. Caso os valores se encontrem abaixo de 20 mg/L e os sintomas tenham uma duração superior a 24 horas, torna-se improvável a ocorrência de uma pneumonia. Em contrapartida, se o valor de proteína C reativa alcançar ou ultrapassar os 100 mg/L, a probabilidade da existência de uma pneumonia é bastante elevada. Se persistirem dúvidas no diagnóstico, deverá ser realizada uma radiografia ao tórax para confirmar ou desconsiderar esta hipótese de diagnóstico. Também pode ser realizado o exame objetivo do tórax que consiste na inspeção, palpação, percussão e auscultação da área torácica, no sentido de sustentar o diagnóstico [41].

Poderão ser realizados exames laboratoriais complementares tais como o hemograma, ionograma, perfil hepático, índice de função renal, estudo da coagulação, glicemia e proteína C reativa. A PCR revela-se particularmente útil na fase aguda [42].

A otite média aguda corresponde a um processo infecioso do ouvido médio, marcado por uma instalação e manifestação célere. No sentido de efetuar um diagnóstico correto de otite média aguda deverão estar presentes estes três componentes: começo agudo e súbito dos sintomas (num

período inferior a 48 horas), sinais de inflamação da membrana timpânica e também a presença de derrame no ouvido médio [42].

Os sintomas mais típicos da otite média aguda englobam a otalgia, febre, perturbações do sono, bem como do apetite, febre e a necessidade constante de tocar na orelha [42].

De seguida, aponto a hiperemia intensa e a tonalidade amarelada, sendo que a última pode ser constatada pela observação de pus no ouvido médio [42].

Temos também a presença de derrame no ouvido médio, quer em virtude do abaulamento da membrana timpânica, quer pela mobilidade diminuída ou ausente da membrana ou ainda pela otorreia associada a perfuração espontânea da membrana supramencionada.

De mencionar que na eventualidade da observação de otorreia e se esta não for uma consequência da otite externa e caso se verifique a perfuração espontânea da membrana timpânica, estamos perante um sinal objetivo indicativo da presença de otite média aguda [42].

É associada amiúde à existência de derrame na cavidade timpânica, assim como a sinais e sintomas da inflamação da mucosa, tais como febre, irritabilidade e ainda dor otológica. A otalgia pode ser relatada diretamente por crianças mais velhas que já são capazes de se expressar. Em crianças mais pequenas, é frequentemente identificada pela necessidade constante de tocar e friccionar o ouvido. Surge muitas vezes vinculada a sintomas gerais de mau estar. Todavia, não pode ser considerada critério de diagnóstico, porque unicamente está presente em 50% dos casos em crianças com 2 ou menos anos de idade e em 35% em crianças com mais velhas. Para o diagnóstico o mais seguro possível deverão estar presentes 3 elementos principais supramencionados. Por seu turno, quer o exame físico, quer a observação direta da membrana timpânica pelo médico desvelam-se determinantes não só para o diagnóstico, mas também para a definição da gravidade da otite. A otoscopia é o método mais usado para o diagnóstico. Mas, existem outros métodos de diagnóstico como a otoscopia pneumática, a otomicroscopia, a timpanometria [40] [41] [42].

Não existem diretrizes clínicas reconhecidas para a doença pneumocócica invasiva em Portugal e na Europa. Porém, existem documentos de vigilância epidemiológica (por exemplo, o protocolo ECDC). Estes definem os casos, como devem ser identificados, notificados e acompanhados. Para práticas clínicas (diagnóstico, tratamento) é recomendável recorrer a guias mais gerais (sobre pneumonia grave, meningite bacteriana ou sépsis). *Streptococcus pneumoniae* é um patogénio relevante nestes contextos [40] [41] [42].

Fisiopatologia da situação

A cápsula é o fator de virulência por excelência de *Streptococcus pneumoniae*, porque interfere com o processo de fagocitose, bem como com a deposição do complemento. Aliás, a cápsula polissacarídica é reconhecida como uma estrutura *sine qua non* haveria virulência associada a *S.pneumoniae* [40] [41].

É composta por polissacarídeos capsulares, sendo que cada serotipo possui uma sequência única de monossacarídeos. O critério para a classificação dos diversos serotipos de *S.pneumoniae* prende-se com as diferenças na cápsula. De realçar que existe um bloco base de cápsula correspondente a 2 a 8 monossacarídeos. A polimerização dessas unidades alicerça a construção de polímeros de dimensões maiores que juntos compõem a cápsula. Na generalidade das estirpes, a cápsula estabelece uma ligação covalente com a superfície externa do peptidoglicano da parede celular. O metabolismo da glucose e da galactose alimenta a formação da cápsula, ao ser a fonte de precursores para a formação desta [43].

As vacinas conjugadas pneumocócicas têm como alvo esta estrutura da bactéria supramencionada. A proteção conferida por esta tipologia de vacinas é singular e dirigida a cada serotipo. Até ao momento, já foram identificados mais de 98 serotipos [42] [43].

A maioria dos serotipos de *Streptococcus pneumoniae* possuem carga a pH fisiológico. Deduz-se que isto simplifica a colonização nasofaríngea, uma vez que afasta os mucopolissacarídeos ricos em ácido siálico. Logo, contorna a retenção na mucosa nasal e obtém acesso privilegiado à superfície das células epiteliais [43].

Dentro de determinada estirpe e serotipo, a virulência está diretamente relacionada à espessura da cápsula [43].

S.pneumoniae assume duas morfologias de colonização: a opaca e a transparente. O fenótipo transparente adere mais, in vitro, a células epiteliais bucais relativamente às variantes opacas da mesma estirpe. Para além disso, detém uma maior capacidade de colonização, em modelos animais. Por outro lado, em modelos animais, a forma opaca está associada a uma maior capacidade de causar doença. Verifica-se também uma síntese superior de polissacarídeos capsulares em detrimento do ácido teicoico da parede celular, tendo como medida de comparação o fenótipo transparente [43].

Adicionalmente, *Streptococcus pneumoniae* ainda apresenta outros fatores de virulência, que passo a enumerar: a pneumolisina, a autolisina, a proteína A de superifície e a hialuronidase [42][43] [45].

A pneumolisina corresponde a uma proteína altamente conservada (região em alça rica em triptofano e o par de aminoácidos treonina-leucina), com 53 quilo Daltons. É constituída por 3 conformações tridimensionais, com 4 domínios. Desses 4, 3 têm importância estrutural e proporcionam estabilidade à pneumolisina. Esta cria ligações com o colesterol, presente na membrana celular das células eucarióticas. Dá-se a introdução de um undecapéptido na membrana celular e decorre a oligomerização dos monómeros desta toxina, culminando na formação de poros. Além do mais, a pneumolisina também se liga ao recetor tipo C da manose 1. A expressão deste recetor assume proporções mais significativas nas células dendríticas e nos macrófagos, ocasionando a internalização dos patogénios por estas células [47][49].

A pneumolisina pode desencadear vias díspares para a morte celular: apoptose, piroptose e necroptose. Isto ocorre, quando, a título de exemplo, os poros provocam um influxo de cálcio intenso num organelo muito relevante, a mitocôndria. Esta sofre alterações morfológicas, a perda do potencial de membrana mitocondrial, desencadeando a libertação do fator mitocondrial indutor da apoptose [47][49].

No decorrer do processo inflamatório, a pneumolisina ativa múltiplas vias de transdução de sinais, tais como a via do fator nuclear kappa-B, a via da quinase ativada pelo mitogénio a via do inflamassoma NLRP3. Isto desencadeia um aumento da expressão de citoquinas pró-inflamatórias, como a IL-1 beta e TNF-alfa e ainda de mediadores pró-inflamatórios, o leucotrieno B4 e a prostaglandina E2 [47][49].

A pneumolisina é fundamental quer na colonização nasofaríngea, quer na transmissão de *S.pneumoniae* de indivíduo para indivíduo. Isto deve-se ao facto de esta toxina estimular a inflamação, o que incrementa a eliminação desta bactéria, através, por exemplo, da tosse. De acrescentar que *S. pneumoniae* é capaz de invadir outras zonas do organismo, via corrente sanguínea. Acede a zonas normalmente estéreis, tais como as vias aéreas inferiores ou as meninges [47][49].

A autolisina induz a lise bacteriana e a libertação de componentes inflamatórios [42][43].

A proteína A de superfície perturba a opsonização de *Streptococcus pneumoniae* através da inibição da deposição do complemento C3. Assim, não se verifica a fixação do complemento [43] [49].

Temos ainda de ter em consideração, os biofilmes, que correspondem a aglomerados de células altamente organizadas. Estas elaboram uma matriz extracelular e aderem a superfícies, quer estas sejam biológicas, quer sejam abióticas. A resistência bacteriana é intrínseca à existência de biofilme. Esta estrutura proporciona a fuga à resposta imune do hospedeiro, possibilitando a persistência e

disseminação da bactéria. Neste contexto, a resistência refere-se a uma tolerância amplificada relativamente aos antibacterianos. O biofilme possui uma população heterogénea, na qual muitas estão num estado séssil ou expressam outras modificações adaptativas com o intuito de resistir ao stress ambiental. Sublinho ainda que a criação de biofilmes serve variegados propósitos: ambiente protetor e proximidade. A bactéria pode coexistir com o hospedeiro, abaixando a expressão de fatores envolvidos na iniciação da inflamação. Em contrapartida, favorece fatores empregues na captação de nutrientes de um ambiente inóspito na nasofaringe. A proximidade permite a troca de material genético a fim de assegurar a sobrevivência e adaptação ao ambiente [48].

A genética é relevante para determinar a suscetibilidade a doenças infeciosas. Contudo, o mecanismo que explica isto ainda não está totalmente descrito. Postulou-se que alguns polimorfismos pudessem modificar a suscetibilidade à doença pneumocócica. Porém, não existe evidência que suporte esta teoria para além de quaisquer dúvidas [46].

Mecanística da solução

A doença invasiva e a otite média aguda são tratadas com antibiótico. A pneumonia caso tenha origem viral, não requer antibiótico. Contudo, caso seja bacteriana carece de antibiótico para ser curada [50] [51] [52].

Todavia, o objetivo das vacinas é prevenir o surgimento das patologias supramencionadas [50] [51] [52] [55] [56].

As vacinas pneumocócicas polisacarídicas induzem respostas independentes das células T, que não induzem imunidade duradoura. Consequentemente, não desencadeiam respostas robustas em certas populações, como os imunossuprimidos, crianças com menos de 2 anos de idade e adultos com 65 ou mais anos. Não geram memória imunológica, pelo que o efeito protetor desvanece 2 a 5 anos após a administração. Além disso, a resposta funcional à vacinação subsequente é inferior à da dose inicial. Este fenómeno é designado por hiporresponsividade imunológica [53].

Relativamente às vacinas conjugadas pneumocócicas, verifica-se o estabelecimento de uma ligação covalente entre o polissacarídeo capsular purificado e uma proteína diftérica (CRM197). Esta proteína transportadora imunogénica é capaz de recrutar linfócitos T auxiliares, os quais produzem sinais de ativação para os linfócitos B. Assim, ocorre a estimulação da produção de anticorpos específicos contra o polissacarídeo. Os antigénios estão adsorvidos em fosfato de alumínio. Este atua como um reservatório no local da injeção, gerando a libertação gradual do antigénio. Este adjuvante estimula as células imunitárias e incrementa a resposta de anticorpos. As indicações terapêuticas desta vacina englobam a prevenção de doença invasiva, pneumonia e otite média

aguda causadas pelos serotipos abrangidos por ela abrangidos em lactentes, crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre as 6 semanas e os 18 anos. Esta vacina também produz imunização ativa para a prevenção de doença invasiva e de pneumonia causadas por esta bactéria em indivíduos com 18 ou mais anos [55] [56].

A vacina conjugada pneumocócica polisscarídica 20-valente possui os polissacáridos capsulares de *Streptococcus pneumoniae* dos serotipos 1,3,4,5,6A,6B,7F,8,9V,10A,11A,12F,14,15B,18C,19A,22F,23F e 33F. Os serotipos inseridos na vacina conjugada pneumocócica polissacarídica 20-valente foram selecionados com base na frequência com que causavam doença, com a resistência a antibióticos, a severidade da doença, o potencial de invasão e ainda a sua distribuição geográfica [40] [55] [56].

Em Portugal, a vacina conjugada pneumocócica polisacarídica 20-valente integra o plano nacional de vacinação desde 1 de janeiro de 2025. O esquema vacinal recomendado possui 3 doses que deverão ser administradas aos 2,4 e 12 meses de idade, respetivamente. As crianças que tenham iniciado a vacinação com a vacina conjugada pneumocócica polisacarídica 13-valente deverão completá-lo com a vacina conjugada pneumocócica polisacarídica 20-valente [55] [56].

As reações adversas locais mais recorrentes correspondem à irritabilidade, bem como sonolência e ainda dor no local da injeção. Na população pediátrica, surgem reações sistémicas como a febre, os distúrbios do sono e de apetite. A fadiga e as mialgias também constam nesta categoria, mas ocorrem em indivíduos com 5 ou mais anos. Na população adulta, aponto as mialgias, as artralgias e a fadiga [55] [56].

Evidência clínica dos benefícios

As patologias causadas por *Streptococcus pneumoniae* são uma questão preponderante de saúde pública. Isto justifica a demanda por vacinas que abranjam uma quantidade cada vez maior de serotipos desta bactéria [40].

Num ensaio clínico randomizado de fase 3 sobre a segurança, a tolerabilidade e imunogenicidade da vacina conjugada pneumocócica 20-valente em adultos com 18 ou mais anos, desenvolveu-se um estudo multicêntrico, entre dezembro de 2018 e dezembro de 2019 [40].

A população do estudo compreendia adultos com 18 ou mais anos que estavam distribuídos por 3 aglomerados estipulados em função da idade. Assim, o estudo possui o grupo com indivíduos com idades entre os 18 e os 49 anos, outro grupo constituído por pessoas entre os 50 e os 59 anos e um terceiro grupo que inclui aqueles que detém 60 ou mais anos. Os participantes eram saudáveis. De notar que podiam sofrer de uma patologia subjacente estável. Em contrapartida, caso já tivessem

recebido alguma vacina pneumocócica, sido diagnosticados com um distúrbio crónico instável ou fossem imunocomprometidos, os indivíduos eram rejeitados do estudo [40].

No grupo de participantes com 60 ou mais anos, estabeleceu-se uma randomização de 1 para 1, sendo que 1350 receberem a vacina conjugada pneumocócica 20-valente e 1350 receberam a vacina conjugada pneumocócica 13-valente. Decorrido 1 mês, a franja do grupo que recebeu a vacina conjugada pneumocócica 20-valente, recebeu uma solução salina. Já a fração de participantes que tinha recebido a vacina conjugada pneumocócica 13-valente, recebeu a vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente. Foi realizada monitorização aos 2 e 6 meses após a administração da vacina conjugada pneumocócica 20-valente ou 13-valente [40].

Foram realizadas colheitas de sangue periódicas antes da administração de qualquer vacina, 1 mês após a administração de vacina pneumocócica 20-valente ou 13-valente e antes da administração da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente ou da solução salina e 2 meses após a administração de uma das vacinas pneumocócicas conjugadas. Aos 6 meses, não foi retirado sangue, mas sim realizado um contacto telefónico para monitorizar os participantes [40].

Aos aglomerados de participantes entre os 18-49 anos e 50-59 anos, somente foi administrada uma dose ou da vacina pneumocócica 20-valente ou da vacina pneumocócica 13-valente. Foi extraído sangue antes da administração de qualquer vacina, 1 mês após a administração e aos 6 meses foi executado um telefonema com o intuito de realizar o seguimento dos indivíduos do estudo. Nestes grupos a randomização correspondeu a 3:1, ou seja, em cada 4 participantes, 3 recebem a vacina conjugada pneumocócica 20-valente e 1 recebe a vacina conjugada pneumocócica 13-valente [40].

O objetivo primordial deste estudo era demonstrar a segurança da vacina conjugada pneumocócica 20-valente, em indivíduos com 18 ou mais anos. Os objetivos primários de imunogenicidade consistiam em comprovar que a nova vacina desencadeia respostas imunes não inferiores à da vacina conjugada pneumocócica 13-valente e aos 3 serotipos adicionais em reação à vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente. Isto é aferido com base nos títulos médios geométricos específicos de cada serotipo de opsonofagocitose. A recolha de sangue ao final de 1 mês, no grupo com 60 ou mais anos, evidenciou respostas imunes equitativas às das vacinas anteriores. De acordo com este resultado, e alicerçando-se na eficácia e no mecanismo de ação previamente reconhecidos da vacina conjugada pneumocócica 13-valente contra a doença invasiva e a pneumonia, foi possível inferir a efetividade da vacina conjugada pneumocócica 20-valente. Os objetivos de segunda linha englobavam medições de não inferioridade dos títulos geométricos médios de opsonofagocitose 1 mês após a vacinação com a vacina pneumocócica conjugada 20-valente. Nos grupos de participantes com idades compreendidas entre 18-49 e 50-59 não se

revelava inferior à do grupo de pessoas com 60 ou mais anos. Outros objetivos suplementares correspondiam à descrição da resposta imunitária da vacina conjugada pneumocócica 20-valente relativamente a cada serotipo. [40].

Adicionalmente, pretendia-se aferir o incremento médio geométrico dos títulos da atividade de opsonização e fagocitose. Esta atividade é determinante porque permite avaliar a capacidade dos anticorpos, gerados pela administração de uma vacina, serem capazes de marcar bactérias, no sentido de estas serem destruídas pelo sistema imunitário. Este processo inclui opsonização que é uma etapa da resposta imunitária no qual os anticorpos se associam à bactéria no sentido de a tonarem mais atrativa e visível para ser internalizada e obliterada por células do sistema imunitário (neutrófilos, macrófagos, monócitos e em parte células dendríticas). A sua mediação ocorre através de títulos de opsonização e fagocitose e indica quantos anticorpos são capazes de promover a fagocitose da bactéria. Valores mais elevados traduzem uma resposta imunitária mais eficaz. É um marcador da imunogenicidade da vacina, evidenciando a qualidade e funcionalidade dos anticorpos que esta induz. A vacina conjugada pneumocócica é bem tolerada e tem um perfil de segurança similar ao da vacina conjugada pneumocócica 13-valente. A vacina conjugada pneumocócica 20-valente produziu uma resposta imune funcional que não era inferior à da vacina conjugada pneumocócica 13-valente para os 13 serotipos correspondentes e às respostas da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente para 6 dos 7 suplementares. O serotipo 8 não cumpriu o critério estatístico de não inferioridade. Mas, a totalidade dos dados de imunogenicidade aponta que a vacina conjugada pneumocócica desencadeia uma resposta robusta contra o serotipo 8. Não se verificou inferioridade de resposta imunitária entre os adultos com idades 18-59 anos e os restantes com idades superiores a 60 anos [40].

Num outro estudo, também de fase 3 e multicêntrico, com dupla ocultação, foram recrutados lactentes saudáveis nascidos às 34 semanas de gestação ou depois. O estudo foi realizado quando estes já tinham aproximadamente 2 meses de idade. Foi estipulada uma randomização de 2:1, ou seja em cada 3 participantes, 2 receberam a vacina conjugada pneumocócica 20-valente e 1 recebeu a vacina conjugada pneumocócica 13-valente. O esquema vacinal adotado pressupunha a administração da vacina aos 2,4 e 6 meses de idade. A quarta e última dose deveria ser administrada entre os 12 e os 15 meses de idade. O estudo foi conduzido entre 21 de maio de 2020 e 31 de agosto de 2022 em vários países espalhados pelo mundo. O grupo que recebeu a vacina conjugada pneumocócica compreendia 1006 indivíduos, enquanto o grupo controlo albergava 505 participantes. Eram realizadas visitas de acompanhamento para recolha de dados de segurança (aos 7 meses e entre 13-16 meses após a administração das vacinas), bem como monitorização através de uma chamada telefónica 18-21 meses após a administração das vacinas. A maioria das

reações adversas locais eram leves ou moderadas. A reação adversa local mais frequente era dor no local da injeção. Já a reação sistémica mais comum foi a irritabilidade, bem como a sonolência. A percentagem de participantes que reportaram eventos adversos, eventos adversos graves e condições médicas de interesse especial foram semelhantes entre a vacina conjugada pneumocócica 20-valente e a vacina pneumocócica conjugada 13-valente. Neste estudo sobre uma série de imunização com 4 doses, a vacina conjugada pneumocócica 20-valente apresenta um perfil de tolerabilidade e segurança similar ao da vacina conjugada pneumocócica 13-valente. Este perfil de segurança favorável foi visualizado em diversos países [54].

Perspetivas Futuras

As infeções causadas por *Streptococcus pneumoniae* correspondem a uma questão preponderante de saúde pública. Apesar de a introdução de vacinas conjugadas pneumocócicas, bem como da vacina pneumocócica polissacarídica 23-valente, certos serotipos não cobertos por estas continuam a provocar doença. Deste modo, ocorre, atualmente, uma pressão seletiva vacinal, dado os serotipos não incluídos nas vacinas, encontrarem um ambiente acolhedor nas vias respiratórias de quem está vacinado. Dá-se um incremento da prevalência destes serotipos que começam a substituir os que inicialmente eram responsáveis por um maior número de infeções. Por isso, é indispensável continuar a inovar e a tentar desenvolver novas vacinas que produzam imunização contra uma maior gama de serotipos [40][54].

Conclusão global

O estágio curricular é deveras importante porque permite ao estagiário aprender com a experiência. Permite auxiliar pessoas reais com problemas reais em detrimento de casos clínicos teóricos ou hipotéticos. Observar a diferença que um farmacêutico faz na vida de uma pessoa é indescritível e extremamente recompensador. Na qualidade de profissional de saúde de mais fácil acesso para a população, o farmacêutico é amiúde olhado como um confidente, como alguém a quem as pessoas recorrem quando se sentem desnorteadas. Estabelece-se uma relação terapêutica entre o farmacêutico e o utente que vai para além do aconselhamento terapêutico.

É preponderante estagiar em locais distintos pois possibilita a aquisição de uma versão mais abrangente da profissão farmacêutica.

O estágio curricular em farmácia hospitalar permitiu expandir e pôr em prática os meus conhecimentos, mormente relativos a medicamentos manipulados e a oncologia. Deste modo, foi possível aplicar os conhecimentos de farmacotecnia. O *opća bolnica* Pula está equipado com instrumentos e software modernos no domínio oncológico. Deste modo, compreendi a importância do farmacêutico na validação da prescrição, no que concerne à posologia, à dose e ao facto daquele fármaco ser o mais adequado para o doente. Além do mais, nesta instituição de saúde conheci o sistema de saúde de outro país e percebi as diferenças e semelhanças relativamente ao nosso.

O estágio curricular em farmácia comunitária representa uma realidade distinta. Enquanto estagiária, explorei todas as facetas, desde o *backoffice* à dispensa de medicamentos.

Aqui o farmacêutico está em contacto constante com a população e providencia um atendimento mais personalizado.

Adicionalmente, os temas que surgiram no contexto da vivência do estágio em farmácia comunitário permitiram-me numa primeira instância ter um conhecimento mais detalhado sobre a suplementação em vitamina B12, bem como sobre a vacina conjugada pneumocócica 20-valente. Posteriormente, esse conhecimento que adquiri permitia-me esclarecer melhor os utentes e providenciar um serviço farmacêutico superior.

Posto isto, importa ainda referir que embora saiba que os farmacêuticos não são devidamente valorizados em Portugal, é muito gratificante perceber que podemos mudar a vida das pessoas. Cresci muito enquanto pessoa e profissional de saúde no decorrer do estágio e acredito que tenho agora todas as ferramentas necessárias para enfrentar os desafios da profissão.

Bibliografia

[1] Opća bolnica Pula. Brojke. [Online] Disponível em: https://www.obpula.hr/o-nama/brojke/ [Acedido a 19 de junho de 2025]

[2] Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.. Pesquisa do medicamento [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/servicos-on-line/pesquisa-do-medicamento, [Acedido a 17 de junho de 2025]

[3] Organon Portugal, Sociedade Unipessoal, Lda. Diprosone 0,5 mg/g creme: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 15-03-2023 pelo Infarmed). Lisboa: Organon Portugal, Sociedade Unipessoal, Lda.

[4] DrugBank. Betamethasone (DB00443). [Online] Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB00443 [Acedido a 19 de junho de 2025]

[5] Stacey, S. K., McEleney, M. Topical Corticosteroids: Choice and Application. American Family Physician, 2021;103(6):337–343. [Online]. PMID: 33719380.

[6] Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Topical Corticosteroids. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2023.[Online]. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532906/.

[7] Schimmer P.B., Parker L.K., Adrenocorticotropic Hormone, Adrenal Steroids, and the adrenal Cortex, Brunton, L. L., Lazo S. J., Parker L.K, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, United States of America, McGRAW-HILL, 2005, 978-0071422802

[8] Eisai Europe Limited. Inovelon 200 mg film-coated tablets: Summary of Product Characteristics (SmPC) (approved on 16-01-2007). Amsterdam: Eisai Europe Limited

[9] Rufinamide: A New Antiepileptic medication for the Treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut Syndrome, Ann Pharmacother, 2010; 44(4):658-67, 10.1345/aph.1M679

[10] National Institute for Health and Care Excelence, Epilepsies in children, young people and adults, 2025 Jan. [Online]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ng217

[11] Kanner M. A., Ashman E., Gloss D. et al., Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy, Neurology, 2018; 91(2): 82–90,10.1212/WNL.0000000000005756

[12] Verroti A., Loiacono G., Ballone E. et al., Efficacy of Rufinamide in Drug- Resistant Epilepsy: A Meta-analysis, Pediatric Neurology,2011; 44(5)347-9, 10.1016/j.pediatrneurol.2010.12.005

[13] Novartis Europharm Limited. Cosentyx 75 mg solution for injection in pre-filled syringe: Summary of Product Characteristics (SmPC) (approved on 15-01-2015). Amsterddam: Novartis Europharm Limited

[14] FIP Council.FIP STATEMENT OF PROFESSIONAL STANDARDS Codes of ethics for pharmacists. [Online] Disponível em: https://www.fip.org/publications?publicationCategory=28&publicationYear=&publicationKeyword= [Acedido a 28 de junho de 2025]

[15] Gossec L., Kerschbaumer A., Ferreira R. J. O., et al., EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2023 update. Annals of the Rheumatic Diseases, 2024; 83(6), 706–719. 10.1136/ard-2024-225531

[16] Ramiro S., Nikiphorou E., Sepriano A., et al., ASAS-EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis: 2022 update. Annals of the Rheumatic Diseases. 2022; (82): 19-34. 10.1136/ard-2022-223296

[17] Gottlieb A. B., Deodhar A., McInnes I. B. et al., Long-term safety of secukinumab over five years in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis: Update on integrated pooled clinical trial and post-marketing surveillance data. Acta Dermato-Venereologica. 2022; 102. 10.2340/actadv.v102.563

[18] Lubrano, E., Perrota M.F.. Secukinumab for ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Therapeutics and Clinical Risk Management. 2016; (12): 1587-92. 10.2147/TCRM.S100091

[19] Tetrafarma – Produtos Farmacêuticos, Lda. Movin 20 mg + 40 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 23-09-2024). Portugal: Tetrafarma – Produtos Farmacêuticos, Lda.

[20] Esteves L.S., A importância da literacia em saúde na gestão do regime terapêutico: Um instrumento facilitador à adesão do medicamento, Célia Belim, Revista Portuguesa de Literacia em Saúde, Portugal, Célia Belim, 2023, 978-989-8807-27-4

[21] Schönfeld S.M., Heise P.S., Bergelt C, Self-reported health literacy and medication adherence in older adults: a systematic review, BMJ Open, 2021;11: e056307, 10.1136/bmjopen-2021-056307

[22] Hyvert S., Yailian L.A., Haesebaert J., et al., Association between health literacy and medication adherence in chronic diseases: a recent systematic review, Internacional Journal of Clinical Pharmacy,2022; 45: 38-51, https://doi.org/10.1007/s11096-022-01470-z

[23] Viatris Healthcare, Lda. Betaserc 16 mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 17-02-1992). Portugal: Viatris Healthcare, Lda.

[24] Kurian S., Panigrahy N., Jamalpuri V. et al., Cow's milk protein allergy in a neonate presenting with methaemoglobinaemia, BMJ Case Report, 2022; 15: e246599, 10.1136/bcr-2021-246599

[25] Vardar G., Ozdil M., Tufekci S., Awareness or neglecting the diagnosis of cow milk protein allergy in the neonatal period, Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2023; 32 (2):257-264, 10.6133/apjcn.202306_32(2).0008

[26] Caffarelli C., Giannetti A., Buono V. E. et al., Cow's Milk Allergy in Breastfed Infants: What We Need to Know About Mechanisms, Management, and Maternal Role, Nutrients, 2025; 17,1787, 10.3390/nu17111787

[27] Zhang Y., Gu X., Shi C. et al, Clinical and biochemical characteristics of patients with ornithine transcarbamylase deficiency and in silico analysis of OTC gene, Orphanet Journal of Rare Diseases, 2025; 20 (131), 10.1186/s13023-025-03624-4.

[28] Brassier A., Gobin S., Arnoux B. J. et al., Long-term outcomes in Ornithine Transcarbamylase deficiency: a series of 90 patients, Orphanet Journal of Rare Diseases,2015; 10 (58), 10.1186/s13023-015-0266-1

[29] Fiocchi A., Brozek J., Schünemann H. et al., World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow´s Milk Allergy (DRACMA) Guidelines, Pediatri Allergy Immunol, 2010; 21: 1-125, 10.1111/j.1399-3038.2010. 01068.x

[30] Ordem dos farmacêuticos, Novo serviço farmacêutico de dispensa de medicamentos hospitalares em proximidade, 2024 [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/novo-servico-farmaceutico-de-dispensa-de-medicamentos-hospitalares-em-proximidade/ [Acedido a 23 de julho de 2025]

[31] Marinelli T., Davoudi S., Foroutan F. et al., Antifungal prophylaxis in adult lung transplant recipients: Uncertainty despite 30 years of experience. A systematic review of the literature and network meta-analysis, Transpl Infect Dis, 2022, 24(3): e13832 [Online], 10.1111/tid.13832

[32] Patterson F. T., Thompson R. G., Denning W. D. et al., Fishman A. J., Hadley S., Herbrecht R. et al, Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by IDSA, 2016, Clinical Infectious Diseases, 2016; 63 (4):e1–e60 [Online], https://doi.org/10.1093/cid/ciw326

[33] Husain S., Sole A., Alexander D. B., Zaas K. A. et al., The 2015 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the management of fungal infections in mechanical circulatory support and cardiothoracic organ transplant recipients: Executive summary, Ishlt Guidelines, 2016; 35 (3): 261-28 [Online] 10.1016/j.healun.2016.01.007

[34] Elangovan R., Baruteau J., Inherited and acquired vitamin B12 deficiencies: Which administration route to choose for supplementation?, Front Pharmacol., 2022, 13:972468 [Online], 10.3389/fphar.2022.972468

[35] Abdelwahab A.O., Abdelaziz A., Diab S. et al, Efficacy of different routes of vitamin B12 supplementation for the treatment of patients with vitamin B12 deficiency: A systematic review and network meta-analysis, Irish Journal of Medical Science, 2024,193:1621–1639 [Online], https://doi.org/10.1007/s11845-023-03602-4

[36] NICE. (2022). Vitamin B12 and folate deficiency: diagnosis and management (NICE Guideline NG239*)*. National Institute for Health and Care Excellence. https://www.nice.org.uk/guidance/ng239

[37] Langan C. R., Goodbred J. A., Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management, Am Fam Physician, 2017; 96(6):384-389 [Online], 10.1370/afm.2138

[38] Alruwaili M., Basri R., AlRuwail R. et al, Neurological Implications of Vitamin B12 Deficiency in Diet: A Systematic Review and Meta-Analysis, healthcare, 2023,11, 958 [Online], https://doi.org/10.3390/ healthcare11070958

[39] Wang H, Li L, Qin LL et al, Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews, 2018 (3) [Online], 10.1002/14651858.CD004655.pub3.

[40] Essink B., Sabharwal C., Cannon K. et al, Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥18 Years, Clin. Infect. Dis., 2024, 79 (5):390-398 [Online], https://doi.org/10.1093/cid/ciae389

[41] Barberán J., Restrepo R., Fernández C. P., Community-acquired pneumonia: similarities and differences between European and American guidelines - A narrative review, Rev Esp Quimioter., 2021; 34(2):72-80 [Online], 10.37201/req/114.2020

[42] Sociedade Portuguesa de Pneumologia. Comissão de Infeciologia Respiratória, Recomendações de abordagem diagnóstica e terapêutica da pneumonia da comunidade em adultos imunocompetentes, Rev Port Pneumol, 2003, IX(5):435-61 [Online], 10.1016/S0873-2159(15)30691-7

[43] Paton C. J., Trappetti C., Streptococcus pneumoniae Capsular Polysaccharide, Microbiol Spectrum,2019: 7(2): GPP3-0019- 2018 [Online], 10.1128/microbiolspec.GPP3-0019-2018

[44] Javed J., Mandal P. K., Bacterial surface capsular polysaccharides from Streptococcus pneumoniae: A systematic review on structures, syntheses, and glycoconjugate vacines, Carbohydrate Research, 2021, 502:108277 [Online], 10.1016/j.carres.2021.108277

[45] Marquart E. M., Pathogenicity and virulence of Streptococcus pneumoniae: Cutting to the chase on protéases, Virulence, 2021, 12(1): 766-787 [Online], https://doi.org/10.1080/21505594.2021.1889812

[46] Brouwer C. M., Gnas J., Heckenberg B. G. S. et al, Host genetic susceptibility to pneumococcal and meningococcal disease: a systematic review and meta-analysis, Lancet Infect Dis, 2009, (9):31-44 [Online], 10.1016/S1473- 3099(08)70261-5

[47] Anderson R., Nel G. J., Feldman C., Multifaceted Role of Pneumolysin in the Pathogenesis of Myocardial Injury in Community-Acquired Pneumonia, Int. J. Mol. Sci., 2018, 19, 1147 [Online], 10.3390/ijms19041147

[48] Chao Y., Marks R. L., Pettigrew M. M. et al, Streptococcus pneumoniae biofilm formation and dispersion during colonization and disease, frontiersin, 2015; (4): 1-16 [Online], 10.3389/fcimb.2014.00194

[49] Cbal C. D. M., Molina F., Sánchez L. I. J. e al, Pneumolysin as a target for new therapies against pneumococcal infections: A systematic review, PLOS ONE, 2023, 18 (3): e0282970 [Online], https://doi.org/ 10.1371/journal.pone.0282970

[50] Sundvall D. P., Papachristodoulou E. C., Nordeman L., Diagnostic methods for acute otitis media in 1- to 12-year-old children: a cross sectional study in primary health care, BMC Family Practice, 2019, 20:127 [Online], https://doi.org/10.1186/s12875-019-1018-4

[51] Chiappini E., Ciarcià M., Bortone B. et al, Updated Guidelines for the Management of Acute Otitis Media in Children by the Italian Society of Pediatrics, Pediatr Infect Dis J, 2019;38:S3–S9 [Online], 10.1097/INF.0000000000002429

[52] Loeches M. I., Torres A., Nagavci B. et al, ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia, Intensive Care Med., 2023 [Online], https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8

[53] Thompson A., Lamberth E. Severs J. et al, Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults, Vaccine, 2019, 37 (42): 6201-6207 [Online], 10.1016/j.vaccine.2019.08.048

[54] Hajdu G., Hughes T., Ouedraogo L. et al, Safety of a 4-Dose 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Series in Infants: A Randomized Trial, PEDIATRICS, 2024, 154 (5): 1-9 [Online], e2023065218

[55] Direção-Geral da Saúde. Norma n.º 011/2015, de 23 de junho de 2015, atualizada a 1 de novembro de 2021 — Vacinação contra infeções por *Streptococcus pneumoniae*: grupos de risco adultos (≥ 18 anos), esquemas vacinais com Pn13 e Pn23, [Online], Disponível em: https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-0132024-de-19122024-atualizacao-da-estrategia-de-vacinacao-pneumococica-programa-nacional-de-vacinacao-e-grupos-de-risco-pdf.aspx, [Acedido a 20 de agosto de 2025]

[56] Pfizer Europe, Prevenar 20®: Resumo das Características do Medicamento (aprovado em 03-07-2022), Países da União Europeia: Pfizer Europe.

[57] Kollef H. M., Shorr A., Tabak Y. et al, Epidemiology and Outcomes of Health-care–Associated Pneumonia, Clinical Investigations|Infection, 2005, 128 (6): 3854-3862 [Online], 10.1378/chest.128.6.3854

Anexos

Anexo 1 – Formações efetuadas no decorrer do estágio curricular em Farmácia Comunitária

Formação	Intervalo de tempo	Formato	Instalações
Apresentação da gama de produtos da Bepanthene®	20 minutos	Presencial	Farmácia Moura
Apresentação do novo produto da AdTab	20 minutos	Presencial	Farmácia Moura

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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