



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bruno Braidotti de Camargo

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Bruno Braidotti de Camargo

Farmácia 5 de Outubro

17 de janeiro a 30 de abril – 1 a 15 de julho

Hospital Lusíadas Porto

2 de maio a 30 de junho

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

Orientador: Professora Doutora Beatriz Junqueiro
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Costa Araújo
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Ricardo Gonçalves

Setembro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 12 de setembro de 2025

Bruno Braidotti de Camargo

Resumo

Este relatório apresenta as experiências e os conhecimentos adquiridos ao longo dos estágios realizados em farmácia comunitária e farmácia hospitalar, respetivamente na Farmácia 5 de Outubro e no Hospital Lusíadas Porto. As atividades desenvolvidas refletem situações reais vivenciadas em ambos os contextos, bem como a exploração de dois temas no âmbito da farmácia comunitária.

No estágio em farmácia comunitária, foram selecionadas situações de aconselhamento farmacêutico recorrentes, que evidenciam o impacto direto da intervenção do farmacêutico na resolução de problemas apresentados pelos utentes. Entre os casos abordados destaca-se a utilização de fitoterapêuticos à base de curcumina no controlo da dor e inflamação associadas à osteoartrite, como alternativa à utilização frequente e muitas vezes abusiva de AINES; a identificação de potenciais casos de rinite medicamentosa, promovendo a educação do utente e a orientação para estratégias terapêuticas seguras; e o tratamento da onicomicose, com foco na escolha adequada do antifúngico e da forma farmacêutica mais eficaz.

Em ambiente hospitalar, as atividades selecionadas foram definidas com base nas práticas que mais marcaram a minha experiência enquanto estagiário. Neste contexto, explorou-se a avaliação crítica da prescrição de desflurano, considerando a sua reduzida utilização e o compromisso com a sustentabilidade ambiental; a prática em farmácia clínica no acompanhamento farmacoterapêutico de doentes em tratamento com vancomicina; e a preparação de uma suspensão oral de metotrexato como parte de um protocolo de dessensibilização, assegurando a continuidade terapêutica em contexto de hipersensibilidade.

Os dois temas desenvolvidos durante o estágio em farmácia comunitária incidiram, respetivamente, sobre a introdução do atogepant, novo medicamento participado para controlo de crises de enxaqueca, comparando-o com a terapêutica padrão frequentemente associada a efeitos adversos; e sobre o cuidado necessário na dispensação de medicamentos a doentes com glaucoma, destacando substâncias que podem agravar crises agudas da doença.

Assim, este trabalho tem como objetivo contribuir para a consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, evidenciando a aplicabilidade prática dos mesmos nas diversas áreas do exercício farmacêutico. Através da exposição das atividades desenvolvidas e dos temas abordados, pretende-se demonstrar a importância do papel do farmacêutico, tanto no acompanhamento direto do utente como na atuação técnica e clínica, promovendo uma prática profissional segura, informada e centrada na pessoa.

Agradecimentos

Dedico este espaço a todos aqueles que caminharam ao meu lado e tornaram possível a minha formação. Tendo o meu percurso acadêmico começado no Brasil, na Universidade FIB (Faculdades Integradas de Bauru), é impossível não homenagear os professores e professoras que fizeram parte deste processo, bem como a coordenadora de curso, professora Rute Moura, sempre dedicada e atenciosa, que me incentivou a dar continuidade aos meus estudos na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP). A todos vocês, minha profunda gratidão pelo carinho, pela atenção e pelo conhecimento transmitido.

Agradeço também, de forma especial, à minha família e aos meus amigos, em particular aos meus pais e à minha irmã, que tornaram possível esta jornada e estiveram ao meu lado nos momentos mais estressantes – afinal, as “semanas de provas” nunca foram fáceis para ninguém. Mudanças são sempre desafiadoras, mas também bem-vindas, e este diploma só chega agora às minhas mãos graças a vocês.

Gostaria também de demonstrar minha gratidão a quem me acompanhou durante meu período de estágio. À Dra. Sara, Dra. Patrícia, Dra. Ana, Dra. Filipa, Dra. Tereza, Dra. Tainah, Dr. João e Dr. Rafael, meus mais sinceros agradecimentos por todos os ensinamentos concedidos durante este período, foi com certeza uma experiência inesquecível, e compartilhada com pessoas incríveis.

À Farmácia 5 de Outubro, obrigado por se tornarem minha “segunda casa”, e “segunda família”. Ao Dr. Ricardo, Dra. Patrícia, D. Carmen e D. Manuela, agradeço pela paciência, carinho e pela forma acolhedora com que me integraram no dia a dia da farmácia, proporcionando não apenas aprendizado, mas também momentos que levarei para a vida. Foi imensamente gratificante estar ao lado de vocês.

Por fim, registo minha gratidão aos professores e orientadores da FFUP, especialmente à minha orientadora, Professora Doutora Beatriz Junqueiro, por me auxiliar na finalização desta jornada académica. Aos professores que se dedicam em ensinar, e o fazem com prazer, ficam os meus mais sinceros agradecimentos. Não poderia deixar de citar a Professora Doutora Elizabeth Tiritan, que me apresentou ao fascinante “mundo” da Química Orgânica – sem dúvidas, a parte mais marcante e inspiradora do curso para mim.

Obrigado a todos. E que possamos sempre *“continuar a nadar”*.

Índice

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular..... 1

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária 1

1-Contextualização do estágio curricular 1

2-Cronograma e sua explicação..... 2

Atividade 1: Curcumina e sua ação na Osteoartrite: Alternativa Terapêutica Segura e Papel do

Farmacêutico 4

Contextualização 4

Osteoartrite 4

Curcumina 5

Posologia 5

Interações medicamentosas 5

Conclusão 5

Atividade 2: Uso Prolongado de Descongestionantes Nasais e Rinite Medicamentosa: Desafios e

Intervenções Farmacêuticas 6

Contextualização 6

Rinite medicamentosa..... 6

Mecanismos de dependência..... 7

Conclusão 7

Atividade 3: Onicomicose e Tratamento Antifúngico: Perspetiva Farmacêutica na Dispensação 8

Contextualização 8

Etiologia e subtipos das onicomicoses 8

Patogénese 8

Tratamento..... 9

Conclusão 9

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar..... 10

1-Contextualização do estágio curricular 10

2-Cronograma e sua explicação..... 11

Atividade 1: Particularidades da utilização do desflurano em ambiente hospitalar 13

Contextualização 13

Desflurano e suas características..... 13

Conclusão..... 14

Atividade 2: Monitorização Terapêutica da Vancomicina: Otimização Clínica e Papel do Farmacêutico

Hospitalar..... 15

Contextualização 15

Vancomicina 15

Monitorização terapêutica da vancomicina 15

Conclusão	16
Atividade 3: Manipulação de metotrexato para doente portadora de Espondiloartrite Axial e Periférica.	17
Contextualização	17
Espondiloartrite	17
Dessensibilização.....	17
Diferença entre fórmula magistral e preparações oficinais	18
Preparação da suspensão oral de metotrexato	18
Conclusão	18
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Atogepant na Enxaqueca: Avanços na Terapêutica Baseada na Via do Péptido	
Relacionado ao Gene da Calcitonina	19
Contextualização	19
Enxaqueca	19
Fisiologia CGRP	20
CGRP e sinalização celular	21
Tratamento	22
Tratamento – Gepants.....	24
Processo de desenvolvimento do atogepant	24
Síntese química do atogepant	26
Qualidade, eficácia, doses e tratamento	27
Efeitos secundários e interações medicamentosas	28
Conclusão.....	28
Tema 2 – Medicamentos de Venda Livre e Glaucoma: Riscos e Papel do Farmacêutico na	
Orientação.....	29
Contextualização	29
Introdução	29
Fisiologia	30
Glaucoma	30
Fisiopatologia.....	31
Tratamento	32
Diagnóstico	33
Medicamentos de venda livre e sua associação ao glaucoma	33
Efeito anticolinérgico	34
Efeito adrenérgico	34
Glaucoma secundário ao uso de corticosteroides	34

Medicamentos com atividade anticolinérgica.....	35
Butilescopolamina	35
Anti-histamínicos	36
Medicamentos com atividade adrenérgica	36
Agonistas alfa 1 adrenérgicos	36
Corticoesteroides.....	37
Conclusão.....	38
Conclusão global	39
Bibliografia	40

Índice de Figuras

Figura 1: Composto 4 obtido por screening. Estrutura privilegiada assinalada em azul. ⁷⁸	
Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.....	25
Figura 2: Otimizações consecutivas do composto 4. A – composto 4; B molécula com núcleo piperidilhidroquinazolinona; C – molécula com núcleo piperidilazabenzimidazolona; D – Telcagepant. Estruturas Privilegiadas assinaladas em azul. ⁷⁸ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.....	25
Figura 3: Resumo de moléculas precursoras ao atogepant: 1 – telecagepant; 2 – MK3207; 3 – MK8825; 4 – atogepant. Estruturas Privilegiadas assinaladas em azul. ⁷⁸ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.....	25
Figura 4: Síntese do atogepant. ⁷⁹ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.....	26
Figura 5: Síntese do fragmento 6. ⁷⁹ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.	27
Figura 6: Estruturas do globo ocular e caminho do fluxo do humor aquoso. ⁸⁷ Imagem reilustrada através da aplicação ProCreate.....	30

Índice de Tabelas

Tabela 1: resumo das atividades prestadas na Farmácia 5 de Outubro	2
Tabela 2: atividades executadas durante o estágio em Farmácia Hospitalar.....	11

Índice de Anexos

Anexo 1: Interações medicamentosas farmacocinéticas da curcumina	49
Anexo 2: Preparação de solução de administração parentérica para UCI do hospital Lusíadas Porto.....	50

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AINEs – Anti-inflamatórios não esteroides;

AMP – Adenosina monofosfato;

ATP – Adenosina trifosfato;

AUC – Area Under the Curve (Área sob a curva);

axSPA – Espondilartrite axial;

CGRP – Calcitonin Gene-Related Peptide (Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina);

CLR – Calcitonin receptor-like receptor (Recetor semelhante ao da calcitonina);

CTR – Calcitonin receptor (Recetor da calcitonina);

DAG – Diacilglicerol;

DMARDs – Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (Fármacos modificadores da doença reumática);

FDA – Food and Drug Administration;

g – grama;

GPCRs – G protein-coupled receptors (Recetores acoplados à proteína G);

H – hora;

IgE – Imunoglobulina E;

IECA – Inibidor da enzima de conversão da angiotensina;

IL – Interleucina;

IP3 – Inositol 1,4,5-trifosfato;

L – litro;

mg – Miligrama;

MIC – Minimum Inhibitory Concentration (Concentração Inibitória Mínima);

M1–M5 – Subtipos de recetores muscarínicos;

NFκB – Nuclear Factor kappa B (Fator nuclear kappa B);

NMDA – N-Methyl-D-Aspartate receptor (Recetor N-metil-D-aspartato);

OATP – Organic Anion Transporting Polypeptide (Polipectídeo transportador de aniões orgânicos);

PIO – Pressão Intraocular

PKA – Proteína quinase A;

PKC – Proteína quinase C;

pSPA – Espondilartrite periférica;

RCM – Resumo das Características do Medicamento;

RAMP – Receptor Activity-Modifying Protein (Proteína modificadora de atividade do recetor);

ROS – Reactive Oxygen Species (Espécies Reativas de Oxigénio);

SPA – Espondilartrite;

TNF – Tumor Necrosis Factor (Fator de necrose tumoral).

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária foi realizado entre os dias 17 de janeiro a 30 de abril e retomado entre os dias 1 a 15 de julho no ano de 2025, na Farmácia 5 de Outubro, situada na rua homónima. A localização privilegiada do estabelecimento proporciona fácil acessibilidade tanto para os moradores da região quanto para turistas, possuindo um público diversificado, oferecendo assim suporte e orientação farmacêutica a um fluxo constante de clientes, sendo que estes frequentemente visitam a farmácia devido à sua proximidade com pontos turísticos importantes, como a Casa da Música. Ademais, em relação à comunidade local, a farmácia se destaca por acolher um público maioritariamente idoso (pessoas acima de 65 anos), o que contribuiu significativamente para a experiência adquirida ao longo do estágio.

Neste contexto, o farmacêutico desempenha um papel fundamental na comunidade, especialmente no cuidado de idosos e pacientes com doenças crónicas, que são acompanhados de perto por esse profissional na atenção primária à saúde. Sua proximidade com a população torna esse vínculo ainda mais evidente, garantindo um acompanhamento contínuo, contribuindo para a continuidade do tratamento, a adesão medicamentosa e a gestão eficaz das doenças crónicas.¹

Durante este período, aprofundei os meus conhecimentos no domínio dos suplementos alimentares e dos fitoterapêuticos, tendo igualmente desempenhado atividades de aconselhamento farmacêutico e de acompanhamento dos utentes nos serviços disponibilizados pela farmácia, nomeadamente a medição da pressão arterial e a monitorização da glicemia capilar.

Tais serviços refletem uma evolução significativa no papel do farmacêutico comunitário nas últimas duas décadas, período durante o qual este profissional passou a assumir uma posição estratégica no âmbito da Saúde Pública. De acordo com a Ordem dos Farmacêuticos, o farmacêutico comunitário contribui de forma ativa para a optimização da terapêutica, administração de medicamentos, vigilância de indicadores clínicos, identificação de indivíduos em risco, identificação precoce de patologias e na educação para a saúde.²

Deste modo, durante o estágio na Farmácia 5 de Outubro, foi possível colocar em prática os princípios fundamentais da profissão farmacêutica, integrando o conhecimento técnico-científico com a prestação de cuidados de saúde centrados no utente.

2-Cronograma e sua explicação

A Tabela 1 apresenta um resumo das principais atividades desempenhadas durante o estágio na farmácia, evidenciando as diversas funções relacionadas com a gestão de medicamentos, o aconselhamento farmacêutico e o acompanhamento clínico dos utentes.

Tabela 1: resumo das atividades prestadas na Farmácia 5 de Outubro

Janeiro	- Receção de encomendas; - Regularização de devoluções; - Organização de medicamentos; - Conferência da faturação de receitas médicas; - Envio da faturação para as entidades competentes.
Fevereiro	- Receção de encomendas; - Regularização de devoluções; - Organização de medicamentos; - Participação em formações na área de produtos cosméticos; - Conferência e envio da faturação de receitas médicas; - Apoio à publicidade de medicamentos; - Determinação e acompanhamento da pressão arterial e da glicemia capilar. - Atendimento ao público e dispensa clínica de medicamentos.
Março	- Receção de encomendas; - Regularização de devoluções; - Organização de medicamentos; - Conferência e envio da faturação de receitas médicas; - Apoio à publicidade de medicamentos; - Determinação e acompanhamento da pressão arterial e da glicemia capilar; - Atendimento ao público e dispensa clínica de medicamentos; - Preparação de <i>kits</i> de viajante.
Abril	- Receção de encomendas; - Regularização de devoluções; - Organização de medicamentos; - Conferência e envio da faturação de receitas médicas; - Apoio à publicidade de medicamentos; - Determinação e acompanhamento da pressão arterial e da glicemia capilar; - Atendimento ao público e dispensa clínica de medicamentos.
Julho	- Receção de encomendas; - Conferência dos prazos de validade; - Organização de medicamentos; - Determinação e acompanhamento da pressão arterial e da glicemia capilar; - Atendimento ao público e dispensa clínica de medicamentos.

Comecei os primeiros dias de estágio na área de recepção de encomendas, onde pude aprender a dar entrada nas mesmas através do sistema operacional Sifarma 2000, e posteriormente ao Sifarma 10.

Nos meus primeiros dias ao balcão fui acompanhado pelos meus colegas de equipa, mas com o tempo pude adquirir confiança para poder desempenhar esta atividade de forma autónoma, exercendo a dispensação clínica e aconselhamento farmacêutico, bem como prestando serviços de cuidados primários à saúde. Neste sentido, a farmácia oferece a medição da glicemia capilar e determinação da pressão arterial, permitindo um acompanhamento contínuo de parâmetros essenciais para a saúde dos utentes. Para complementar esse atendimento, a farmácia conta ainda com uma sala reservada para consultas de nutrição, proporcionando um suporte profissional multidisciplinar adicional na orientação alimentar e no controlo de condições crónicas.

A determinação da pressão arterial e da glicemia capilar, como parte dos cuidados primários oferecidos pelas farmácias, é útil para detectar precocemente alterações cardiovasculares e metabólicas. A implementação da determinação da pressão arterial nas farmácias comunitárias é essencial tanto para o rastreio precoce de novos casos quanto para o acompanhamento de hipertensos e avaliação da eficácia terapêutica. Os farmacêuticos também reforçam a adesão ao tratamento e orientam sobre mudanças no estilo de vida, prevenindo o aparecimento ou agravamento da hipertensão. Da mesma forma, atuam no rastreio de indivíduos em risco e no acompanhamento de pacientes com diabetes, promovendo tanto a prevenção quanto o suporte contínuo aos já diagnosticados.^{3, 4}

Além disso, pude participar da organização de dois *kits* para viajantes. As farmácias comunitárias em Portugal oferecem serviços essenciais em medicina de viagens, como avaliação de risco, vacinação, indicação de medicamentos e orientações preventivas, facilitando o acesso e promovendo viagens mais seguras.⁵

No final de cada mês, pude acompanhar o envio de faturação das receitas médicas abrangidas por entidades responsáveis pela comparticipação de medicamentos, deixando os mesmos mais acessíveis à população.

Além do mais, pude participar de diversos eventos de formações na área da cosmética abrangendo diferentes marcas comumente indicadas no mercado.

Adicionalmente, o estabelecimento dispõe de uma ampla variedade de suplementos alimentares, incluindo minerais essenciais e fitoterapêuticos, reforçando seu compromisso não apenas com a dispensação de medicamentos sintéticos, mas também com a recomendação de produtos voltados à manutenção e restauração do estado de saúde. Dessa forma, alia o cuidado farmacêutico tradicional a uma abordagem integrativa, proporcionando um atendimento completo e personalizado aos seus clientes.

Atividade 1: Curcumina e sua ação na Osteoartrite: Alternativa Terapêutica Segura e Papel do Farmacêutico

Contextualização

Durante o estágio em farmácia comunitária, verificou-se uma elevada procura por medicamentos para alívio da dor associada à osteoartrite, sobretudo por utentes com mais de 50 anos. Face ao uso frequente de analgésicos e anti-inflamatórios não sujeitos a receita médica, avaliou-se a possibilidade de recomendar alternativas naturais, como a curcumina, procurando garantir controlo eficaz da dor com um perfil de segurança mais favorável, especialmente em comparação com os fármacos convencionais.

Osteoartrite

A osteoartrite é uma condição degenerativa e inflamatória que afeta as articulações sinoviais, envolvendo degradação da cartilagem presente na mesma, sendo esta a principal causa de incapacidade em idosos, resultando em dor, perda de funcionalidade e redução da qualidade de vida.^{6, 7} Em relação a sua prevalência, projeções indicam que, até 2050, o número de pessoas afetadas pode crescer entre 60% e 100% em relação a 2020, ultrapassando possivelmente 1 bilhão de casos em escala global.^{6, 8}

A fisiopatologia da osteoartrite ainda não está completamente elucidada, mas sabe-se que a sua origem envolve primariamente a degeneração progressiva da cartilagem articular. Este processo está associado ao aparecimento de lesões nos ossos subcondrais, que contribuem para a formação de osteófitos e osso ectópico. A degeneração da cartilagem articular envolve o aumento de mediadores inflamatórios bem como o aumento das metaloproteases de matriz extracelular, favorecendo o catabolismo da matriz referida.⁶ Além disso, o próprio processo de envelhecimento favorece a progressão da doença.^{6, 8, 9}

Caracterizada por uma doença a qual não possui uma cura propriamente estabelecida, o controlo da osteoartrite inclui fisioterapia, medicações como anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) e analgésicos, além de terapias intra-articulares (esteróides, plasma rico em plaquetas, hialuronatos), com planos personalizados para melhorar os sintomas e a qualidade de vida dos doentes.^{6, 8, 10}

Neste sentido, a dor é caracterizada por ser o principal sintoma da osteoartrite, impactando significativamente a qualidade de vida, a mobilidade e o bem-estar emocional. Sendo assim, o controlo eficaz da dor é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Diversos estudos clínicos demonstraram que a curcumina é eficaz no alívio da dor em indivíduos portadores desta doença.¹⁰⁻¹⁵

Curcumina

A curcumina, composto ativo da *Curcuma Longa* apresenta eficácia na redução da dor, melhoramento da função articular, incluindo a rigidez, característica da osteoartrite.¹⁰ Ademais, a mesma demonstra possuir capacidades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-apoptóticas, bem como demonstra promover o reparo da cartilagem, através da regulação de diversas vias de sinalização celular, assim preservando a funcionalidade dos condrócitos contribuindo para retardar a progressão da doença.¹³⁻¹⁵

Além de seu conhecido potencial anti-inflamatório, a curcumina também favorece a integridade da cápsula articular ao aumentar a expressão de moléculas essenciais, como o colagénio tipo II e as integrinas $\beta 1$. Ela exerce ainda um efeito protetor sobre os condrócitos e regula negativamente a síntese de enzimas degradadoras de matriz extracelular.^{12, 15}

Para além do controlo da inflamação provocada pelos efeitos citados, há evidências sugerindo que seu efeito antinociceptivo pode estar relacionado à ativação de mecanismos opioides, favorecendo seu efeito analgésico.¹¹

Posologia

Dados de ensaios clínicos indicam que doses entre 4 a 8 gramas por dia podem ser utilizadas com segurança para alcançar a máxima eficácia terapêutica, sendo que estudos de fase I e II confirmaram a segurança da dose de 8 gramas por dia, e foi observada boa tolerabilidade em humanos mesmo com doses até 12 gramas por dia.¹⁰ Adicionalmente, estudos demonstraram que a administração de curcumina na faixa de 450 a 2.000 miligramas por dia, durante um período de 5 a 11 semanas, apresentam melhora nos sintomas da osteoartrite, com benefícios semelhantes aos AINES, mas com um perfil de segurança mais favorável.¹⁶

Interações medicamentosas

As principais interações farmacocinéticas e seus mecanismos podem ser consultados no Anexo 1.¹⁷

Conclusão

O farmacêutico assume um papel fundamental na promoção do uso seguro de anti-inflamatórios não sujeitos a receita médica, contribuindo para a prevenção de efeitos adversos e interações medicamentosas. Neste contexto, a curcumina destaca-se como uma alternativa promissora aos anti-inflamatórios tradicionais, oferecendo eficácia semelhante no controlo da dor, mas com um perfil de segurança mais favorável.^{10, 11, 15} Sendo assim, ao conhecer as propriedades farmacológicas e as potenciais interações desse fitoterapêutico, o profissional farmacêutico torna-se apto a avaliar individualmente cada caso e contribuir de forma segura e eficaz para o bem-estar do doente, reduzindo os riscos associados ao uso inadequado de anti-inflamatórios.

Atividade 2: Uso Prolongado de Descongestionantes Nasais e Rinite Medicamentosa: Desafios e Intervenções Farmacêuticas

Contextualização

Durante o estágio foi possível observar um uso frequente e, por vezes, abusivo de sprays nasais descongestionantes, especialmente contendo imidazóis e aminas simpaticomiméticas. Muitos utentes recorrem a estes medicamentos sem orientação adequada, o que evidencia a importância da intervenção farmacêutica na promoção da educação em saúde. A informação sobre os riscos do uso prolongado, como a obstrução nasal de rebote, e a recomendação de alternativas terapêuticas mais seguras reforçam o papel do farmacêutico na utilização racional do medicamento.

Rinite medicamentosa

A rinite é classificada como uma condição inflamatória comum da mucosa nasal que geralmente provoca diversos sintomas incómodos, como prurido, rinorreia, congestão nasal, espirros e sensação de irritação ou desconforto na região nasal.¹⁸ Apesar do foco atual no desenvolvimento de fármacos direcionados à vias moleculares específicas, os medicamentos tópicos continuam a ser a primeira linha de tratamento. Como consequência, é comum a automedicação por parte de doentes com patologias rinológicas, muitas vezes com utilização prolongada além do tempo recomendado, especialmente por serem medicamentos não sujeitos à receita médica.¹⁹

A rinite divide-se em alérgica, desencadeada por alérgenos, e não alérgica, na ausência destes. A forma não alérgica pode ser inflamatória, como nas rinites infecciosa, eosinofílica e com polipose nasal, ou não inflamatória, como a vasomotora, induzida por fármacos, hormonas, alterações estruturais ou envelhecimento.¹⁸

A rinite medicamentosa pode ser nomeada de diferentes formas, como “rinite química”, “congestão de rebote”, “rinite induzida por fármacos” e “dependência em spray nasal”.²⁰ A mesma pode ser induzida por uma série de fármacos, como AINES, inibidores da enzima conversora de angiotensina, agentes ovarianos hormonais, inibidores de fosfodiesterase tipo 5, simpatomiméticos centrais e periféricos, simpatomiméticos bloqueadores ganglionares, diuréticos, psicotrópicos, bloqueadores de canais de cálcio, antitireoidianos, e descongestionantes locais, sendo estes representados por aminas simpatomiméticas e imidazolinas.¹⁸ Os descongestionantes locais, devido ao fácil acesso nas compras dos mesmos e ao rápido alívio provocado após sua aplicação nasal representam um grande desafio para profissionais de saúde no controlo da automedicação.¹⁹

21, 22

A dependência de *sprays* nasais ocorre por uma combinação de fatores como alívio imediato dos sintomas, presença de sintomas de abstinência ao interromper o uso, aumento

progressivo da dose para obter o mesmo efeito, desejo persistente de uso, dificuldade em controlar ou cessar o uso, uso contínuo mesmo com efeitos adversos conhecidos, além do impacto negativo em atividades diárias na ausência de sua utilização.²⁰

Mecanismos de dependência

Embora o mecanismo exato da rinite medicamentosa permaneça incerto, o uso prolongado de vasoconstritores nasais está associado ao desenvolvimento de congestão de rebote, caracterizada por edema persistente da mucosa nasal. Entre as hipóteses propostas, destaca-se a isquemia da mucosa induzida por vasoconstrição crônica, levando a edema intersticial; a fadiga dos mecanismos adrenérgicos, com taquifilaxia e hipersensibilidade de rebote; e o aumento da atividade parassimpática, que agrava a vasodilatação. A nível molecular, a estimulação contínua dos receptores alfa-adrenérgicos pode causar regulação negativa e dessensibilização à noradrenalina, mantendo a obstrução nasal mesmo após a suspensão do fármaco. Estas alterações contribuem para a obstrução nasal progressiva e hipertrofia dos cornetos, sintomas típicos da rinite medicamentosa.^{18, 19, 21, 23}

Conclusão

Sendo assim, tendo consciência da importância do profissional farmacêutico na dispensação clínica e averiguação da necessidade dos medicamentos procurados pelos utentes nas farmácias comunitárias, são reforçadas algumas ações complementares para que assim seja evitada a ocorrência da rinite medicamentosa. Dentre elas, podemos citar a explicação do modo de atuação dos descongestionantes nasais, a informação sobre o tempo de duração seguro do mesmo, a abordagem ao utente sobre o histórico de utilização do descongestionante, a indicação de soluções mais seguras, como por exemplo soluções salinas, além de encaminhar o utente ao médico quando necessário.²⁴ O período correto de indicação de seu uso pode variar de acordo com o descongestionante, mas em média se encontra entre 3 a 5 dias de utilização, podendo estender em até 10 dias a depender da substância ativa.^{22, 25}

Embora apresentem um menor consenso científico em relação a sua eficácia, produtos naturais fitoterapêuticos, bem como descongestionantes veiculadores de mucolíticos e expectorantes podem ser utilizados durante crises de rinite.²⁶ Assim, é possível em uma primeira abordagem optar por produtos mais seguros e passar aos descongestionantes convencionais em uma segunda abordagem, mesmo assim salientando a importância do seguimento do tempo correto de sua utilização.

Atividade 3: Onicomicose e Tratamento Antifúngico: Perspectiva Farmacêutica na Dispensação

Contextualização

A onicomicose é uma infecção fúngica crônica das unhas, mais frequente no dedo grande do pé, representando cerca de metade das doenças ungueais.²⁷ É mais frequente em idosos e em pessoas com fatores como traumatismos nas unhas, psoríase, diabetes, má circulação, imunodeficiência, tabagismo, infecções fúngicas nos pés, ambientes húmidos, uso de calçado fechado e predisposição genética.²⁸ Durante o meu estágio, observei uma procura frequente por tratamento da onicomicose, bem como recorrentes falhas após o uso empírico de cetoconazol na forma farmacêutica de creme, cuja baixa penetração ungueal compromete a sua eficácia. Este medicamento não é das melhores opções terapêuticas, reforçando a importância de uma abordagem farmacêutica mais direcionada, com antifúngicos de melhor eficácia e penetração na unha.²⁸

Ademais, o seu tratamento é desafiador, estando assim associado a um elevado índice de recidivas.²⁷ Tal dificuldade pode estar relacionada com a capacidade dos fungos em formar biofilmes, uma vez que estas estruturas, envolvidas por uma matriz extracelular, protegem os fungos do sistema imunitário, dos antifúngicos e de métodos de remoção, além de facilitar a sua sobrevivência e crescimento, contribuindo para a resistência e persistência da infecção.^{28, 29}

Etiologia e subtipos das onicomicoses

A maioria das infecções fúngicas nas unhas causadas por dermatófitos (60–70%) é atribuída ao *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes*, mas a mesma também pode estar atribuída às infecções causadas por *Epidermophyton floccosum* e, com menor frequência, outros dermatófitos. Além disso, os principais fungos não dermatófitos associados à onicomicose incluem *Scopulariopsis brevicaulis*, *Acremonium spp.*, *Aspergillus spp.*, *Fusarium spp.* e *Neoscytalidium*. Já a onicomicose por leveduras é mais comumente causada por *Candida spp.*, destacando-se a espécie de *Candida albicans*, predominante em unhas das mãos.²⁷⁻²⁹

Patogénese

A onicomicose resulta do contacto direto da unha com dermatófitos, fungos não dermatófitos ou leveduras. A sua instalação é facilitada pela baixa imunidade celular na unidade ungueal, que aumenta a vulnerabilidade à infecção. Os fungos produzem enzimas queratinolíticas, proteolíticas e lipolíticas que degradam a queratina, permitindo a invasão da unha, e formam biofilmes que dificultam o tratamento. Fatores que comprometem as barreiras naturais da unha também aumentam o risco de infecção. O local e o padrão de invasão fúngica são responsáveis pelos diferentes subtipos clínicos da onicomicose.²⁹

Tratamento

O tratamento da onicomicose varia de acordo com o grau da lesão. Antifúngicos orais são utilizados em casos moderados a graves, enquanto os antifúngicos de uso tópico são utilizados em casos leves a moderados, sendo principalmente aplicados em ocasiões em que a lesão fúngica se apresenta na porção distal da unha.^{27, 30} Assim, para o farmacêutico em farmácia comunitária, é essencial avaliar a gravidade da lesão para melhor orientação do utente.

Antifúngicos orais são a primeira escolha para onicomicose pela alta taxa de cura, mas devido aos efeitos adversos e interações, tratamentos tópicos são preferidos por sua segurança e fácil aplicação, sendo que, dentre as opções para tratamento tópico, destacam-se a utilização de ciclopirox 8%, amorolfina 5% e efinaconazol 10%.²⁷⁻³¹ Contudo, Apesar de menos efeitos adversos, o tratamento tópico exige uso prolongado e é menos eficaz que o oral, devendo essas limitações serem esclarecidas ao utente.²⁹

Além da escolha dos principais antifúngicos tópicos eficazes para o tratamento da onicomicose, escolher uma boa forma farmacêutica também é essencial durante a dispensação clínica. Devido às características estruturais da unha, a absorção de componentes por via tópica acaba por ser limitada.^{29,32} Sendo assim, sabe-se que a absorção é maior quanto maior for a hidratação da unha, o que sugere uma melhor absorção em fármacos veiculados em soluções aquosas, sendo que dentre as opções de formulações aquosas disponíveis, o uso de antifúngicos incorporados em vernizes próprios para as unhas são preferenciais em comparações com outros veículos aquosos, uma vez que o verniz permite maior tempo de contacto da unha com o antifúngico em questão, favorecendo assim a sua penetração. Entretanto, uma desvantagem associada ao mesmo é que sua hidrofiliabilidade faz com que este seja facilmente removido durante a lavagem.³³

Para além disso, aconselhar o utente a lixar a unha antes da aplicação do medicamento pode contribuir para maior sucesso durante a dispensação clínica do medicamento. A abrasão da camada superficial ungueal favorece a penetração do antifúngico contribuindo assim para uma maior resposta à terapêutica.^{32, 33}

Conclusão

A escolha do antifúngico e da forma farmacêutica adequada é essencial para o sucesso do tratamento. Compete ao farmacêutico avaliar a extensão e localização da lesão, orientando o uso correto do medicamento e identificando situações que exigem encaminhamento médico, reforçando o seu papel na triagem, orientação e uso racional dos medicamentos.

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar foi realizado entre os dias 2 de maio e 30 de junho, no Hospital Lusíadas Porto, uma unidade pertencente à rede de hospitais Lusíadas.

Durante este período, tive a oportunidade de aprofundar conhecimentos e vivenciar na prática as competências inerentes ao exercício do farmacêutico hospitalar, contribuindo ativamente para a promoção do uso seguro e racional dos medicamentos no ambiente hospitalar.

O farmacêutico hospitalar desempenha um papel fundamental dentro da estrutura de um hospital moderno, sendo responsável por uma ampla gama de atividades relacionadas direta ou indiretamente à utilização segura e eficaz de medicamentos. O mesmo é responsável por implementar procedimentos para dispensação à setores especializados, acompanhar e documentar a entrada e saída de medicamentos, inclusive aqueles utilizados em ensaios clínicos ou provenientes de doações. Ele também deve manter registos rigorosos de lotes suspensos ou recolhidos, providenciar seu adequado armazenamento ou descarte, e assegurar que os *stocks* estejam ajustados às necessidades clínicas, inclusive em emergências. Sua atuação inclui ainda o monitoramento das condições de armazenamento dos medicamentos em todas as unidades, assegurando estabilidade e eficácia dos produtos. Além da preparação de medicamentos estéreis, a crescente complexidade de suas preparações exige também o controlo ambiental rigoroso, com monitoramento contínuo da limpeza microbiológica e física dos ambientes, incluindo a proteção dos profissionais expostos à substâncias perigosas, como parte integrante do sistema de garantia da qualidade.^{34, 35}

Sendo assim, o farmacêutico hospitalar desempenha um papel estratégico na promoção da sustentabilidade nos serviços de saúde, intervindo em várias etapas do ciclo de vida dos produtos de saúde, desde a aquisição até ao descarte. A sua posição central na cadeia logística permite-lhe implementar práticas ecoeficientes, como a redução de resíduos, a racionalização do uso de materiais e a inclusão de critérios ambientais nas aquisições hospitalares. Para além disso, tem contribuído para a diminuição da pegada ecológica das unidades hospitalares através de ações como a separação seletiva de resíduos, a realização de formações interdisciplinares e a aplicação de metodologias de gestão da qualidade. Estas iniciativas promovem não só a sustentabilidade ambiental, mas também ganhos económicos e uma cultura organizacional orientada para o desenvolvimento sustentável.³⁶

2-Cronograma e sua explicação

A Tabela 2 apresenta as principais atividades realizadas durante o estágio no referido hospital de acordo com o respetivo período de tempo.

Tabela 2: atividades executadas durante o estágio em Farmácia Hospitalar.

Maio	Atividades
2 – 9	Receção de encomendas e armazenamento da medicação;
12 – 16	Distribuição individual em dose unitária;
19 – 23	Distribuição individual em dose unitária;
26 – 30	Acompanhamento na preparação de medicamentos estéreis;
Junho	
2 – 6	Validação de prescrições;
9 – 13	Acompanhamento na manipulação de metotrexato em suspensão oral;
16 – 20	Monitoração da toxicidade da vancomicina em doentes portadores de infeções por <i>Staphylococcus aureus</i> ;
23 – 30	Auxílio à Unidade de Cuidados Intensivos.

Neste contexto do estágio em farmácia hospitalar, acompanhei de forma direta e supervisionada a validação das prescrições médicas, processo essencial para garantir a adequação terapêutica, segurança e eficácia dos tratamentos instituídos. A validação farmacêutica incluiu a análise de interações medicamentosas, ajuste posológico em relação à função renal e hepática, bem como a verificação de duplicações terapêuticas ou contraindicações específicas.

Outro aspeto relevante foi o contacto com a gestão de *stocks* dos diversos serviços clínicos do hospital, incluindo unidades de internamento, bloco operatório e serviços de cuidados intensivos. Esta atividade envolveu o controlo e abastecimento regular dos *stocks* automatizados de reserva, assegurando a disponibilidade contínua dos medicamentos e dispositivos médicos necessários à prestação de cuidados.

Por necessitarem de um circuito de distribuição especial, bem como anexos específicos para sua requisição, também pude conferir e preencher estes anexos para a dispensação de estupefacientes e hemoderivados, funções estas exclusivas do profissional farmacêutico.

Participei ainda da preparação e distribuição de medicamentos para os utentes hospitalizados, com foco na separação por dose unitária. Sendo que este serviço, na rede de hospitais Lusíadas, tem a mais valia da execução do serviço de Pharmatrack, aonde todo medicamento que chega no hospital é etiquetado ou reembalado (quando se tratam de comprimidos). Esta etiqueta única de identificação permite que o medicamento percorra por uma leitura eletrónica tanto no momento de separação do mesmo para o utente, quanto no momento de sua administração ao mesmo, inclusive associando o medicamento à sua hora exata de administração. Esse sistema minimiza erros durante o envio da medicação, bem como no momento da administração do medicamento ao doente.

Em relação as atividades clínicas, destaque-se o acompanhamento farmacoterapêutico de pacientes em tratamento com antibióticos de uso restrito, como a vancomicina. Esta atuação incluiu a monitorização de parâmetros farmacocinéticos e laboratoriais, com o objetivo de ajustar as doses e esquemas terapêuticos de forma individualizada, prevenindo toxicidades (como a nefrotoxicidade) e garantindo níveis plasmáticos adequados, conforme preconizado pelas diretrizes clínicas internacionais.

Ademais, pude acompanhar e observar a manipulação de medicamentos citotóxicos destinados à oncologia, como paclitaxel e doxorrubicina, além de colírios imunomoduladores a base de ciclosporina requisitados pelo serviço de oftalmologia. Ademais, pude auxiliar na preparação de uma fórmula magistral de uma suspensão oral de metotrexato destinada à dessensibilização de uma doente a qual fazia o uso deste medicamento.

Por fim, em minha última semana pude ajudar a Unidade de Cuidados Intensivos ao desenvolver, juntamente com a farmacêutica Dr. Patrícia Salgado, uma tabela destinada a resumir as condições de preparação, modo de administração e cuidados de conservação dos principais antibióticos usados pelo serviço referido, facilitando o acesso à estas informações pelos enfermeiros trabalhadores no local. Esta tabela está disponível para consulta no Anexo 2.

Atividade 1: Particularidades da utilização do desflurano em ambiente hospitalar

Contextualização

Durante o meu estágio no Hospital Lusíadas do Porto, tive oportunidade de contactar com diversas atividades inerentes à prática farmacêutica hospitalar, entre as quais se destaca a validação de prescrições médicas. No decurso desta atividade, observei, com alguma frequência, a recusa da prescrição de desflurano por parte dos farmacêuticos, com base na ausência de uma justificação clínica adequada. Este facto despertou o meu interesse e motivou-me a aprofundar na literatura científica de forma a compreender de que maneira as propriedades farmacológicas do desflurano se relacionam com os critérios restritivos adotados pelo hospital para a sua utilização, procurando entender a fundamentação clínica e científica que sustenta tais diretrizes.

Desflurano e suas características

O desflurano é um anestésico geral inalatório aprovado pela *Food and Drug Administration* (FDA) para indução e manutenção da anestesia em adultos, e para manutenção em crianças após indução com outros fármacos. É uma mistura racémica resistente à desfluoração. Embora o seu mecanismo de ação não esteja totalmente esclarecido, sabe-se que atua modulando vários canais iónicos no sistema nervoso central e periférico, inibindo canais excitatórios e potenciando canais inibitórios. Existem ainda hipóteses de que possa interferir diretamente na bicamada lipídica das membranas celulares.³⁷

O desflurano, tal como outros anestésicos voláteis halogenados e o óxido nitroso, apresenta desvantagens ambientais significativas. Após a anestesia, estes gases são exalados pelos pacientes e, mesmo quando captados por sistemas de exaustão, acabam por ser libertados para a atmosfera. Podem persistir no ambiente até 114 anos, contribuindo para o aquecimento global e para a destruição da camada de ozono. O desflurano, em particular, tem um potencial de aquecimento global cerca de 3700 vezes superior ao do dióxido de carbono, considerando a mesma massa. Menos de 5% destes agentes é metabolizado pelo organismo, sendo a maior parte libertada no ambiente. Apesar das variações no impacto de cada gás, todos contribuem, em diferentes graus, para as alterações climáticas.³⁸

Com o objetivo de reduzir o impacto ambiental, o Hospital Lusíadas estabeleceu critérios específicos para a utilização do desflurano, reservando a sua dispensação para casos justificados, como pacientes com obesidade grave (Índice de Massa Corporal $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) ou com insuficiência renal.

O desflurano é considerado o anestésico inalatório de eleição para pacientes obesos, devido à sua baixa lipofilicidade e solubilidade no sangue, o que permite uma eliminação mais rápida e previsível em comparação com agentes como o sevoflurano e o isoflurano. Estas propriedades resultam em tempos mais curtos de recuperação anestésica, incluindo abertura

ocular, extubação e resposta ao nome, especialmente quando comparado ao sevoflurano e ao propofol. Estes efeitos benéficos foram mais evidentes em doentes com menos de 40 anos, maior proporção de homens e índice de massa corporal igual ou superior a 50 kg/m². A baixa solubilidade do desflurano em sangue e tecidos magros ou gordurosos justifica a sua rápida eliminação, o que é particularmente vantajoso em indivíduos obesos, cuja metabolização de anestésicos lipossolúveis tende a ser mais demorada. Estudos prévios reforçam estes resultados, mostrando que tanto pacientes obesos como não obesos apresentam uma recuperação mais rápida com desflurano do que com isoflurano, confirmando a sua superioridade nestes contextos.³⁹⁻⁴¹

Em doentes com insuficiência renal, não é necessário ajustar a dose de desflurano. Estudos demonstraram que não há diferenças significativas nos parâmetros hematológicos ou bioquímicos, incluindo os marcadores da função renal, entre doentes com insuficiência renal crónica submetidos a anestesia com desflurano e aqueles que receberam isoflurano. Estes resultados confirmam o perfil de segurança do desflurano em indivíduos com disfunção renal.³⁷ Tal facto decorre do seu perfil químico, uma vez que o desflurano é exclusivamente halogenado com flúor e é resistente à desfluoração, o que reduz a formação de metabólitos potencialmente nefrotóxicos.^{37, 42} Assim sendo, ser resistente à desfluoração dificulta a liberação de iões de fluoreto, sendo que este seria então um grande agente nefrotóxico. A toxicidade renal provocada por este ião está fortemente relacionada ao aumento do estresse oxidativo, ampliando a produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) que promovem lesões em lipídios, proteínas e DNA, desencadeando por fim respostas inflamatórias. Além disso, o flúor provoca alterações histopatológicas importantes, como degeneração tubular, atrofia glomerular e fibrose intersticial, comprometendo a capacidade de filtração renal. Também há a inibição de enzimas essenciais ao metabolismo energético, como as ATPases, levando à disfunção celular.⁴³

Conclusão

Dessa forma, a utilização criteriosa do desflurano, restrita a pacientes com indicações clínicas específicas, permite maximizar os seus benefícios terapêuticos sem comprometer a segurança. Esta abordagem, centrada no perfil clínico do doente, favorece a individualização da anestesia e melhora os desfechos perioperatórios. Ao mesmo tempo, a limitação do uso indiscriminado reduz significativamente a emissão do gás para a atmosfera, contribuindo para a redução do impacto ambiental, nomeadamente do efeito de estufa. Assim, o uso racional do desflurano alia segurança clínica à uma prática anestésica mais sustentável.

Atividade 2: Monitorização Terapêutica da Vancomicina: Otimização Clínica e Papel do Farmacêutico Hospitalar.

Contextualização

Durante o estágio em farmácia hospitalar, tive a oportunidade de participar da prática de farmácia clínica, com destaque para a monitorização terapêutica da vancomicina. O processo tem início com a prescrição médica, validada pela farmacêutica responsável, seguida da colheita de amostras sanguíneas pela equipa de enfermagem, segundo os horários e protocolos definidos. As amostras são analisadas no laboratório, incluindo a dosagem de vancomicina e creatinina. Os resultados são depois avaliados na farmácia hospitalar através do software DosemeRX, permitindo a análise dos níveis plasmáticos e identificação de potenciais riscos, como a nefrotoxicidade. Com base nisso, o farmacêutico clínico pode propor ajustes de dose para garantir maior eficácia e segurança no tratamento. Esta experiência reforçou a importância da colaboração entre equipas multidisciplinares e o papel fundamental do farmacêutico na optimização da terapêutica hospitalar.

Vancomicina

A vancomicina é um antibiótico glicopéptido eficaz contra bactérias gram-positivas, incluindo *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. É usada no tratamento de várias infeções, como endocardite, septicemia, infeções da pele, ossos, trato respiratório inferior e também em casos de colite pseudomembranosa e diarreia associada a *Clostridioides difficile*.⁴⁴

Tal glicopéptido atua inibindo a síntese da parede celular das bactérias gram-positivas. Liga-se com elevada afinidade ao terminal D-Alanina-D-Alanina dos precursores do peptidoglicano, bloqueando a ação das proteínas ligadoras de penicilina responsáveis pela formação da parede celular. Esta inibição impede a maturação da parede celular, comprometendo a sua integridade e levando à morte bacteriana por lise osmótica.⁴⁴⁻⁴⁶

Monitorização terapêutica da vancomicina

Com o objetivo de evitar possível nefrotoxicidade e garantir maior segurança durante o tratamento com a vancomicina, é realizada a sua monitorização da terapêutica.⁴⁷

Antigamente a monitorização da terapêutica da vancomicina era guiada a partir da concentração deste fármaco no “vale”, termo que se refere a concentração plasmática do mesmo aproximadamente 30 minutos antes da quarta dose de administração do fármaco. Contudo, com o objetivo de assegurar maior segurança e eficácia terapêutica, este parâmetro foi substituído pela razão entre a Área Sob a Curva (AUC), em relação a Concentração Inibitória Mínima do fármaco (MIC). Esta representação segue a monitorização derivada de *Bayesian*.^{48, 49}

O método Bayesiano para monitorização da vancomicina utiliza modelos populacionais e dados individuais do paciente para ajustar a dose de forma precoce e precisa, mesmo em doentes críticos. Com base em concentrações plasmáticas e características do doente (como idade e função

renal), o *software* estima a exposição do fármaco (AUC/MIC) e ajuda o farmacêutico a otimizar a posologia, garantindo eficácia e segurança do tratamento.^{48, 50}

Os indivíduos em que se é essencialmente recomendada a monitorização farmacológica são aqueles que apresentam maiores riscos de nefrotoxicidade, ou seja, que apresentam função renal comprometida, doenças graves, bem como aqueles com volume de distribuição ou *clearance* renal alterados, como por exemplo obesos, caquéticos, sépticos, pessoas com queimaduras, insuficiência cardíaca, entre outras condições.⁵⁰

Em relação aos valores recomendados de AUC/MIC para a vancomicina, estima-se que estes situam-se entre 400 e 600 mg·h/L, sendo que este intervalo foi estabelecido com base na otimização da eficácia terapêutica e na minimização do risco de nefrotoxicidade. Valores de AUC/MIC inferiores a 400 mg·h/L estão associados a maior probabilidade de falência clínica e desenvolvimento de resistência bacteriana, enquanto exposições acima de 600–800 mg·h/L têm sido correlacionadas com aumento significativo do risco de lesão renal aguda.⁴⁷⁻⁵⁰

Dessa forma, considerando que a variabilidade interindividual influencia significativamente as concentrações plasmáticas da vancomicina, e que a falha em atingir os níveis terapêuticos-alvo é comum na prática clínica, estando associada a desfechos clínicos desfavoráveis, como falência terapêutica, necessidade de re-tratamento e aumento da mortalidade, torna-se evidente que o acompanhamento terapêutico por meio da monitorização dos níveis séricos é essencial. Essa prática permite garantir exposições adequadas que assegurem a ação bactericida da vancomicina, ao mesmo tempo em que minimiza o risco de toxicidade, especialmente a nefrotoxicidade associada às concentrações plasmáticas elevadas da droga.⁵¹

Conclusão

Com isso podemos concluir que o papel do farmacêutico no âmbito da monitorização de fármacos a nível hospitalar é essencial para assegurar tanto a segurança quanto a eficácia para o tratamento de infeções a partir da utilização de fármacos nefrotóxicos, como a vancomicina, contribuindo assim para uma melhor recuperação e sucesso na terapêutica para o utente em tratamento.

Atividade 3: Manipulação de metotrexato para doente portadora de Espondiloartrite Axial e Periférica.

Contextualização

Durante o estágio no Hospital Lusíadas do Porto, participei da preparação magistral para um protocolo de dessensibilização medicamentosa. O doente com Espondiloartrite Axial e Periférica, que melhorou com metotrexato subcutâneo, desenvolveu reação cutânea após mudança para a via oral. O médico responsável solicitou à farmácia hospitalar uma formulação manipulada para permitir a administração gradual do metotrexato, visando induzir tolerância ao alérgico e evitar a suspensão do medicamento.

Espondiloartrite

A Espondiloartrite (SpA) é um grupo de doenças inflamatórias crónicas que afetam principalmente o esqueleto axial (coluna vertebral e articulações sacroilíacas), podendo também comprometer articulações periféricas e enteses. A forma axial (axSpA) se manifesta como dor lombar crónica, com ou sem evidência radiográfica de sacroilite, sendo subdividida em axSpA radiográfica (r-axSpA), conhecida como espondilite anquilosante, e axSpA não radiográfica (nr-axSpA). Já a forma periférica (p-SpA) atinge articulações periféricas, entesites e dactilites, podendo estar associada a manifestações extraesqueléticas como uveíte, psoríase e doença inflamatória intestinal.^{52, 53}

O tratamento da SpA inclui medidas não farmacológicas, como educação, fisioterapia e cessação do tabagismo, além de terapias medicamentosas. Na forma axial, AINES são o tratamento inicial. Em caso de resposta insuficiente, utilizam-se medicamentos modificadores do curso da doença (DMARDs) biológicos, como inibidores do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e inibidores da interleucina (IL) 17. Inibidores de Janus Quinases são também opções, embora com efeitos menos claros em manifestações extraesqueléticas. Na forma periférica, além dos anti-inflamatórios, podem ser usados DMARDs sintéticos, como metotrexato ou sulfassalazina, sendo as terapias biológicas indicadas em casos refratários.^{52, 53}

Dessensibilização

A dessensibilização, por sua vez, refere-se ao desenvolvimento de uma tolerância temporária a um agente desencadeador de reações alérgicas.⁵⁴

A dessensibilização de fármacos é uma estratégia terapêutica essencial para doentes que desenvolveram reações de hipersensibilidade, permitindo a administração controlada e segura de medicamentos indispensáveis. Este processo é responsável por induzir uma tolerância transitória por meio da administração escalonada de doses crescentes do fármaco, sendo eficaz tanto para reações mediadas por imunoglobulinas E (IgE) quanto para aquelas não IgE-mediadas. Os principais mecanismos propostos para a dessensibilização envolvem a inibição da ativação dos mastócitos e

baseiam-se na diminuição da desgranulação e da liberação de mediadores inflamatórios, como histamina, ao haver um bloqueio da mobilização de cálcio intracelular provocado pela crescente exposição ao alérgeno. Essa tolerância é antigénio-específica e não interfere na reatividade a outros alérgenos. Ademais, estudos também demonstram que a dessensibilização modula a resposta imune adaptativa, reduzindo a proliferação de linfócitos T e a produção de anticorpos contra o fármaco. Por fim, há um aumento das citocinas reguladoras IL-10 e IL-35, associadas à ação imunossupressora, além da indução de linfócitos T reguladores, em especial os produtores de IL-35, contribuindo assim para a modulação da resposta alérgica.^{55, 56}

Diferença entre fórmula magistral e preparações oficinais

Os medicamentos manipulados dividem-se em fórmulas magistrais, preparadas individualmente segundo prescrição médica, e preparações oficinais, feitas a partir de fórmulas padronizadas descritas em compêndios oficiais.⁵⁷

Preparação da suspensão oral de metotrexato

Neste sentido, a requisição da médica, levando em consideração a hipótese dos comprimidos de metotrexato serem responsáveis pelas manifestações cutâneas da utente, o que está de acordo com efeitos adversos preconizados para o mesmo,⁵⁸ foi pedido à farmácia a manipulação de uma suspensão oral na concentração de 0,1mg/mL, em um volume final de 200 mL.

Para tal preparação, 8 comprimidos de metotrexato foram triturados a húmido em almofariz de porcelana, dentro da câmara de fluxo laminar, utilizando xarope simples como veículo. O xarope simples foi escolhido por ter se apresentado como um bom solvente para o metotrexato em teste prévio de solubilidade. Após total trituração, o almofariz foi lavado com o restante de veículo, acondicionando a solução em frasco âmbar (dois frascos de 100 mL).

Esta suspensão foi então administrada à utente até que, de forma cumulativa, fossem administrados os 15 mg de metotrexato, correspondentes à dose semanal realizada pela mesma.

Com o passar dos dias, consoante estas seguidas administrações, o doente não apresentou qualquer reação de hipersensibilidade à suspensão oral.

Conclusão

O protocolo de dessensibilização é fundamental quando um medicamento eficaz causa reações de hipersensibilidade. No caso descrito, preparou-se uma suspensão oral de metotrexato para administrar a dose semanal de 15 mg de forma segura, reduzindo o risco de reações. A dessensibilização gradual visa permitir que a paciente tolere o medicamento e continue o tratamento sem problemas.

Tema 1 – Atogepant na Enxaqueca: Avanços na Terapêutica Baseada na Via do Péptido Relacionado ao Gene da Calcitonina

Contextualização

Durante o estágio, observei que muitos utentes em tratamento para enxaqueca, especialmente com topiramato ou valproato, queixavam-se de efeitos adversos. Num dos atendimentos, surgiu a dúvida sobre um medicamento até então desconhecido por nós, o atogepant, o que motivou uma pesquisa para esclarecer o utente e garantir uma boa prática de dispensa. Verifiquei, então, que este fármaco pode ser uma alternativa promissora para doentes que não respondem bem à terapêutica convencional. Recentemente introduzido no mercado e com participação atribuída, o atogepant tende a tornar-se mais acessível, reforçando a importância do conhecimento técnico-científico por parte do farmacêutico e da sua monitorização no âmbito da farmacovigilância.

Enxaqueca

A enxaqueca é considerada uma desordem neurológica caracterizada por ataques recorrentes de cefaleia, destacando-se por sua identidade multidisciplinar e multifatorial.^{59, 60} Embora esta condição seja considerada a segunda doença mais incapacitante em termos mundiais, afetando mais de 1 bilhão de pessoas globalmente, a densidade de projetos e estudos em relação à mesma é precária, sendo averiguado que no continente Europeu, bem como em outros países, os estudos em relação às cefaleias, incluindo a enxaqueca, são reconhecidos como os menos financiados.⁶¹

Esta desordem pode se apresentar de forma esporádica ou crónica, sendo que segundo a classificação internacional das Doenças de Cefaleia, a enxaqueca crónica é definida pela ocorrência de cefaleias em pelo menos 15 dias dentro de um mês, durante um período de 3 meses, sendo que em pelo menos 8 desses dias a dor apresenta as características típicas da enxaqueca.^{62, 63} Entretanto, a enxaqueca episódica caracteriza-se pela ocorrência de enxaqueca em até 14 dias por mês, sendo que, em aproximadamente 2,5% dos casos as crises esporádicas podem evoluir à cronicidade.⁶²

Relativamente aos seus sintomas, essa é conhecida por desencadear uma cefaleia intensa, pulsátil, acometendo tradicionalmente apenas um lado da cabeça, sendo frequentemente acompanhada de náusea, fotofobia, fonofobia e episódios de vômitos.^{59, 60, 64} Contudo, embora a dor unilateral seja frequente, esta não é absoluta, podendo também se apresentar de forma bilateral, frontal ou posterior.⁵⁹

As fases que compõe esta desordem podem ser separadas em 4 etapas, podendo assim variar de acordo com cada indivíduo. As mesmas são categorizadas como: fase prodrômica, a qual ocorre previamente à dor e é caracterizada por sintomas como fadiga, irritabilidade, alterações no apetite e sensibilidade aumentada à luz e ao som. Em seguida ocorre a fase de aura, sendo esta presente em cerca de um terço dos pacientes. Essa fase precede a dor intensa e é caracterizada por sinais neurológicos temporários, como distúrbios visuais, que podem incluir flashes de luz ou visão em túnel. A fase de dor corresponde aos sintomas característicos da enxaqueca previamente citados. E, por fim, a fase pós-dórica ocorre após o alívio da dor e é marcada por cansaço extremo e sensação de exaustão, podendo durar horas ou dias.^{60, 64}

Em relação às bases neurofisiológicas relacionadas à dor proporcionada pela enxaqueca, podem-se destacar a sensibilização periférica e a sensibilização central. A primeira relaciona-se à ativação de terminações nervosas trigeminais periféricas, que ocorre a partir de vias aferentes envolvendo a abertura de canais de panexina-1 e subsequente ativação da caspase 1.^{60, 63} Logo, ocorre o favorecimento da liberação de mediadores pró-inflamatórios e ativação da via Nf-KB (Fator Nuclear kappa-B), desencadeando uma inflamação neuronal localizada nos vasos sanguíneos responsáveis pela irrigação da pia e dura-mater. Este processo ativa uma série de eventos corticais e meníngeos, resultando assim nas dores de cabeça características da doença.⁶⁵ Ademais, o processo de inflamação ocorrida nas artérias e arteríolas é potencializado pelo recrutamento de leucócitos e desgranulação de mastócitos. A sensibilização central corresponde ao aumento da excitabilidade neuronal na medula espinhal, reduzindo os limiares de dor e tornando o sistema mais sensível a estímulos dolorosos e não dolorosos, como um simples toque leve, contribuindo para a gravidade e frequência das enxaquecas. Essa sensibilização é sustentada por alterações plásticas em regiões do cérebro envolvidas na dor, como tálamo, tronco encefálico e córtex somatossensorial.^{60, 63}

A ativação do sistema trigeminal favorece a liberação de neuropeptídeos vasoativos, como o CGRP (Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina), os quais estão presentes em abundância nos terminais ganglionares trigeminais, sendo estes neuropeptídeos responsáveis pela neuroinflamação.⁶⁵ Seu papel na enxaqueca bem como na sensibilização periférica e central serão abordados em mais pormenores mais a frente.

Fisiologia CGRP

A ativação da via mediada pelo CGRP sobretudo apresenta regulações fisiológicas, contribuindo para a regulação da resposta imune e reparação do dano tecidual, sendo que, após uma lesão, este mesmo é liberado pelas terminações nervosas que se estendem para o tecido lesionado, interagindo assim com células imunes, como neutrófilos e macrófagos. Após interação, o CGRP inibe a migração de neutrófilos e macrófagos para o local da lesão, promove a morte de

neutrófilos e macrófagos inflamatórios, aumenta a esferocitose e polariza o fenótipo dos macrófagos para M2, contribuindo assim para a promoção de efeito anti-inflamatório. Ademais, o CGRP induz a síntese de uma proteína de matriz extracelular conhecida como trombospondina-1, responsável pelo transicionar do microambiente inflamatório para um processo de regeneração tecidual.⁶⁶

Além disso, é observado que após uma lesão nervosa, o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina demonstra promover a formação de uma ponte nervosa entre as extremidades proximal e distal de um nervo lesionado, estabelecendo assim uma relação com a regeneração de células neuronais, além de proporcionar angiogénese, proliferação e diferenciação das células de Schwann e crescimento axonal.⁶⁷

Todavia, em indivíduos com enxaqueca, os níveis séricos de CGRP encontram-se elevados, facto que ocorre não apenas durante as crises, mas também em períodos entre as crises, especialmente naqueles com enxaqueca crónica e, em menor grau, na enxaqueca episódica. Esse achado sugere que a regulação anormal do CGRP não é apenas um gatilho para a dor, mas também um fator que possivelmente contribui para a manutenção e a progressão da doença, influenciando sua fisiopatologia de forma contínua.⁶⁰

CGRP e sinalização celular

Em termos moleculares, o CGRP pertence a uma família de péptidos das quais inclui-se também outros dois péptidos, conhecidos como amilina e adrenomedulina, sendo que a primeira e o CGRP, por possuírem características estruturais semelhantes, podem interagir com os mesmos recetores. Neste contexto, os recetores responsáveis por esta interação pertencem à classe de recetores acoplados à proteína G e são categorizados em 2 tipos, sendo estes os recetores do gene relacionado à calcitonina (CLR) e recetores de calcitonina (CTR). Ambos recetores são acoplados à uma proteína auxiliar, a RAMP1, RAMP2 ou RAMP3, categorizadas como Proteínas Modificadoras da Atividade do Recetor (RAMP), que são responsáveis por se associarem aos recetores CLR e CTR, permitindo assim a interação dos recetores com o ligando CGRP.⁶⁸

Após a ligação do CGRP ao seu recetor, ocorre ativação da proteína Gs, responsável pela estimulação da adenilato ciclase, convertendo assim o ATP (trifosfato de adenosina) em AMPc (adenosina monofosfato cíclico).^{60, 61} O aumento da concentração intracelular de AMPc leva à ativação da proteína quinase A (PKA), responsável pela fosforilação de canais iónicos e proteínas regulatórias. A modulação dos canais iónicos aumenta a excitabilidade neuronal e favorece a entrada de iões de cálcio, resultando em maior liberação de neurotransmissores, como o glutamato. Esses processos contribuem para a sensibilização neuronal periférica e central, que, como mencionado, correspondem às consequências características da doença. Inicialmente, ocorre a ativação de fibras aferentes do nervo trigêmeo, levando à liberação de CGRP nas meninges,

principalmente na dura-máter e pia-máter. Esse neuropéptido induz vasodilatação e inflamação neurogénica ao interagir com vasos sanguíneos, células imunes residentes (como os mastócitos) e células gliais de Schwann, criando um ambiente inflamatório que favorece ainda mais a liberação de CGRP. Como consequência, ocorre a sensibilização periférica, na qual as fibras trigeminais se tornam hiperexcitáveis e mais responsivas a estímulos, mesmo os normalmente inofensivos.^{60, 69}

Por sua vez, o fenómeno da sensibilização central ocorre no nível do núcleo trigeminal caudal e do tálamo. Nessa etapa, há um aumento na transmissão sináptica mediada pelo glutamato. A partir do estímulo originado no gânglio trigeminal, os sinais nociceptivos são transmitidos ao tronco encefálico, onde ativam os neurónios de segunda ordem no núcleo espinhal do trigêmeo. Esses neurónios então projetam os sinais ao tálamo, que, por sua vez, recruta neurónios de terceira ordem responsáveis por encaminhar a informação ao córtex cerebral, onde ocorre a interpretação da dor. O tálamo, por integrar múltiplos sinais sensoriais, como tato, visão, olfato e audição, desempenha um papel crucial na convergência entre os estímulos trigeminovasculares e aferências luminosas. Esse mecanismo explica sintomas como a, fotofobia, fonofobia, hipersensibilidade ao toque, osmofobia e a alodinia frequentemente observados durante as crises de enxaqueca.^{60, 69}

Na inflamação neurogénica, os mastócitos desempenham um papel fundamental na propagação da patologia, especialmente devido à sua proximidade com a dura-máter. Estas células imunitárias interagem de forma bidireccional com neuropéptidos, atuando tanto como alvos como mediadores da resposta inflamatória. Este mecanismo bidireccional ocorre porque os mastócitos respondem à libertação de neuropéptidos, como o CGRP, desencadeando a sua desgranulação. Em contrapartida, os mediadores inflamatórios libertados pelos mastócitos ativam os nociceptores, estimulando uma libertação adicional de neuropéptidos. Este ciclo de retroalimentação perpetua a inflamação e contribui para a cronificação do processo inflamatório na enxaqueca.⁷⁰ A desgranulação dos mastócitos leva a secreção de citocinas pró-inflamatórias, como histamina, levando à sensibilização periférica dos neurónios sensoriais próximos à desgranulação.⁶⁹

Tratamento

O tratamento da enxaqueca envolve diversas classes de fármacos, sendo dividido entre o tratamento das crises agudas e a prevenção de seus episódios. No tratamento agudo, utilizam-se medicamentos que atuam no sistema serotoninérgico, como por exemplo os triptanos, ditanos, alcaloides do ergot (como a ergotamina), bem como anestésicos como a cetamina e lidocaína.⁷¹ Também podem ser empregados bloqueadores de recetores AT1 e anti-inflamatórios, sendo estes tanto corticosteroides, como a dexametasona, quanto AINES, sendo o celecoxibe um de seus representantes.^{71, 72}

Já a terapia preventiva tem como objetivo reduzir a frequência, intensidade e duração das crises. No entanto, ainda não há um consenso bem estabelecido sobre a padronização do

tratamento preventivo para a enxaqueca, e sua adesão por parte da população é baixa, variando entre 3 a 13%. Esta baixa adesão ocorre principalmente devido ao risco moderado a elevado de efeitos adversos, contraindicações e interações medicamentosas.⁷¹ Entre as opções preventivas, destacam-se os anti-hipertensores, como betabloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio e inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA); antidepressivos, incluindo os tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina e serotonina-noradrenalina; anticonvulsivantes, como ácido valpróico, topiramato e lamotrigina; além da toxina botulínica.⁷¹⁻⁷³

Mais recentemente, de forma inovadora, podem ser empregados o uso de inibidores de CGRP, sejam esses anticorpos monoclonais ou pequenas moléculas, tanto como terapia preventiva quanto para o tratamento de crises agudas.⁷¹⁻⁷³

Durante o estágio na Farmácia 5 de Outubro, tive a oportunidade de interagir com diversos utentes que sofrem de enxaqueca e realizam o tratamento convencional, nomeadamente pacientes que fazem o uso de medicamentos como topiramato, valproato e triptanos. Através das conversas durante a dispensação clínica, pude perceber o quão debilitante essa condição pode ser, impactando significativamente a qualidade de vida dos doentes.

Além disso, notei que, embora a terapia preventiva convencional seja eficaz na redução da frequência e intensidade das crises, muitos pacientes enfrentam dificuldades devido aos efeitos adversos dos medicamentos utilizados. Por exemplo, o topiramato pode causar perda de peso, parestesias e dificuldades cognitivas, como lapsos de memória e dificuldades de concentração. O valproato, por sua vez, está associado a ganho de peso, tremores, sonolência e até riscos teratogénicos, o que limita seu uso em mulheres em idade fértil. Já o sumatriptano, indicado para o tratamento agudo, pode provocar efeitos como sensação de peso ou pressão no peito, rubor, fadiga e tontura. Sendo assim, embora o uso de medicamentos profiláticos como o ácido valpróico e o topiramato tenham mostrado eficácia na redução da frequência das crises de enxaqueca, com uma diminuição de aproximadamente 50% nos episódios em cerca de 40-50% dos doentes, a adesão ao tratamento é limitada devido aos efeitos adversos frequentemente associados a essas drogas, limitando a continuidade do tratamento em muitos pacientes.⁷⁴

Essas observações reforçam a importância de um acompanhamento farmacêutico próximo, garantindo que os pacientes recebam orientações adequadas para controlar os efeitos adversos e avaliar a necessidade de ajustes na terapia, sempre em conjunto com o médico assistente. Sendo assim, o papel do farmacêutico vai além da dispensação de medicamentos, podendo este atuar ativamente na educação dos utentes, fornecendo informações claras e acessíveis sobre os fármacos utilizados e seus benefícios, além dos possíveis efeitos adversos.

Tratamento – Gepants

Devido à relação entre a enxaqueca e o CGRP, foram desenvolvidos inibidores conhecidos como "gepants". A primeira geração destes apresentava toxicidade hepática e baixa biodisponibilidade oral, exigindo melhorias. A segunda geração, incluindo ubrogepant, rimegepant e atogepant, tem melhor segurança e eficácia. O ubrogepant foi o primeiro aprovado nos Estados Unidos e, tal como os outros, é administrado por via oral.⁷⁵ Por fim, os representantes de terceira geração, como zavegepant, encontrava-se em estudos, procurando vias de administração alternativas, sendo hoje em dia comercializado na forma farmacêutica de *spray* nasal.^{76, 77}

Os gepants representam uma nova abordagem no tratamento da enxaqueca, sendo mais seguros que os triptanos e aliviando a dor rapidamente, sem efeitos graves no fígado ou vasos cerebrais. O rimegepant é usado para crises agudas, o atogepant para prevenção crónica, e o ubrogepant para fase prévia da enxaqueca e durante suas crises. O zavegepant é o único administrado por via nasal. Estes medicamentos são também mais seguros na gravidez e mais fáceis de usar que os anticorpos monoclonais.⁷⁶

Processo de desenvolvimento do atogepant

A síntese dos antagonistas de recetores dos CGRP teve como base o próprio neuropéptido endógeno. Foi proposto que este neuropéptido possui duas porções principais, caracterizadas como a porção C-terminal, e a porção N-terminal. A primeira era uma região essencial para a ligação ao recetor, mas não promovia início da cascata de sinalização, enquanto a segunda, após a interação com o recetor, dava início a ativação das respostas mediadas pelo neuropéptido. Sendo assim, os antagonistas tiveram a região C-terminal trabalhada e otimizada, além de não possuírem a região N-terminal, impedindo assim a ligação e ativação dos recetores mediados pelos CGRPs.⁷⁸

Duas empresas iniciaram o desenvolvimento de antagonistas do recetor CGRP; uma focou em formulações intravenosas, como o olcegepant, e a outra em compostos de administração oral. No programa de pesquisa da empresa voltado ao desenvolvimento de um composto oralmente ativo, o screening revelou o composto 4 (Figura 1) como uma estrutura promissora. Esse composto continha uma spiroidantoína, estrutura privilegiada (PS), capaz de mimetizar a porção C-terminal do CGRP, essencial para a ligação ao recetor. A partir desse composto, foram realizadas diversas alterações moleculares, dentre elas a substituição da spiroidantoina por um fragmento de piperidilhidroquinazolinona, o que aumentou a afinidade de ligação em cerca de 100 vezes, embora a molécula apresentasse problemas de estabilidade. Após, focando na síntese de um composto oralmente ativo, a estrutura PS foi modificada à piperidilazabenzimidazolona, além da substituição do grupo metileno benzílico, o qual era passível de oxidação, por um grupo arilo di-halogenado, melhorando a estabilidade do composto (Figura 2). Essas modificações culminaram no desenvolvimento do telcagepant, que demonstrou eficácia clínica, embora demonstrasse

problemas de hepatotoxicidade. A partir dele, novas otimizações foram implementadas para aumentar sua segurança (Figura 3), passando por diversas moléculas, obtendo agora uma estrutura privilegiada composta por um núcleo classificado como spiroazaindano, a adição de um flúor ao antigo grupo aril di-halogenado, bem como na retirada do anel piperazidinona e a alteração na posição da ponte de amida, evitando a formação de anilina, a qual é considerada hepatotóxica. Tais modificações resultaram no desenvolvimento do “gepant” de segunda geração, o atogepant, destinado à profilaxia da enxaqueca.⁷⁸

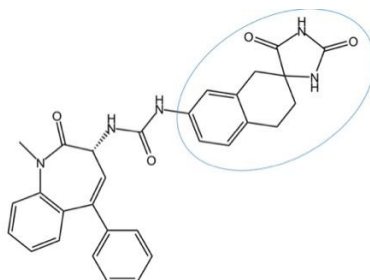


Figura 1: Composto 4 obtido por screening. Estrutura privilegiada assinalada em azul.⁷⁸ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.

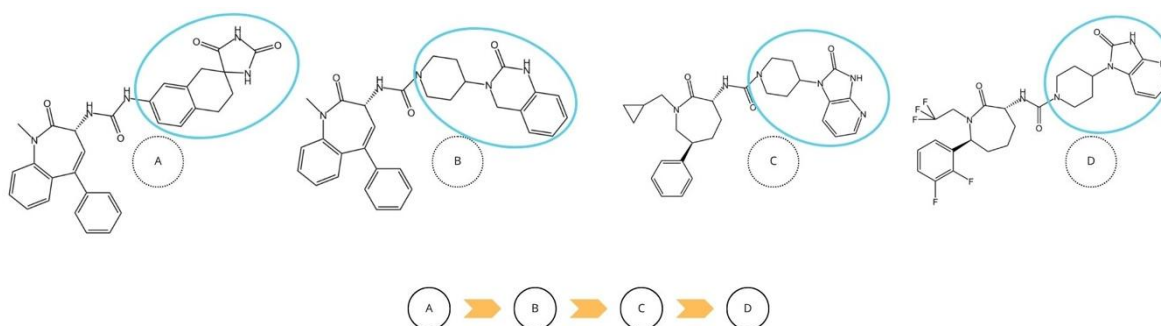


Figura 2: Otimizações consecutivas do composto 4. A – composto 4; B molécula com núcleo piperidilhidroquinazolinona; C – molécula com núcleo piperidilazabenzimidazolinona; D – Telcagepant. Estruturas Privilegiadas assinaladas em azul.⁷⁸ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.

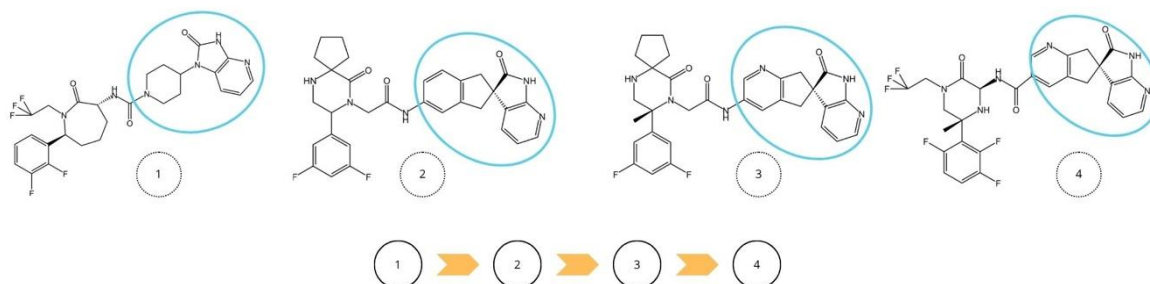


Figura 3: Resumo de moléculas precursoras ao atogepant: 1 – telcagepant; 2 – MK3207; 3 – MK8825; 4 – atogepant. Estruturas Privilegiadas assinaladas em azul.⁷⁸ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.

Síntese química do atogepant

A síntese do atogepant é representada pela Figura 4. A substituição do composto 1 pelo iodeto de alquila 2 originou o intermediário-chave 3. Seguiram-se etapas de condensação amídica, redução segundo o método de Borch e resolução quiral, que levaram à formação do composto 4. A desproteção do grupo N-terc-butiloxicarbonila do composto 4 com ácido clorídrico resultou no composto 5. A condensação do composto 5 com o ácido 6, na presença de 1-hidroxibenzotriazol e de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida, levou à obtenção do atogepant. Neste processo, o sistema espirânico e a piperidina quiral foram preparados de forma eficiente e unidos por uma reação de condensação tradicional.⁷⁹

Em relação à síntese do fragmento 6 (Figura 5) a mesma se inicia com o tratamento do ácido quinolínico (7) com metanol e ácido sulfúrico, resultando na formação do produto de esterificação, o qual posteriormente passa por uma reação de bromação para gerar o composto 8. A redução do grupo éster na presença de borohidreto de sódio levou à obtenção do álcool benzílico (9), que, por meio de uma reação de cicloadição [4 + 1], resultou no produto espirânico 10. A substituição do composto 10 por um éster metílico, na presença de um catalisador de paládio, originou o composto 11, que, após hidrólise, forneceu o fragmento desejado 6.⁷⁹

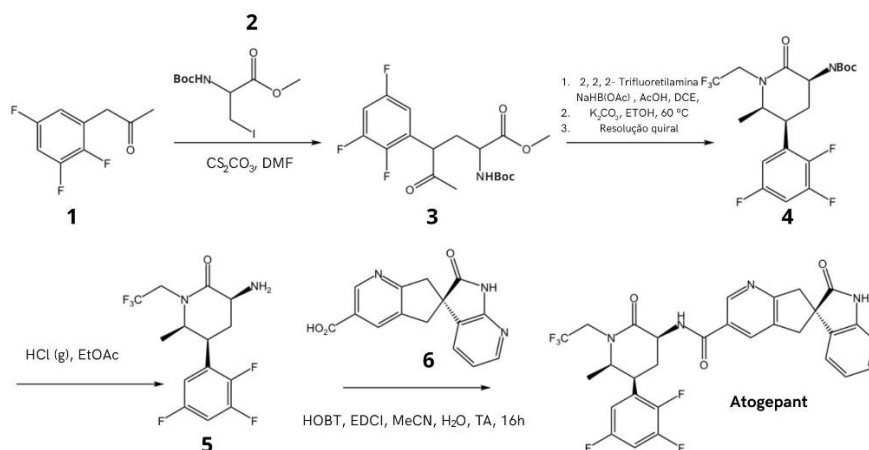


Figura 4: Síntese do atogepant.⁷⁹ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.

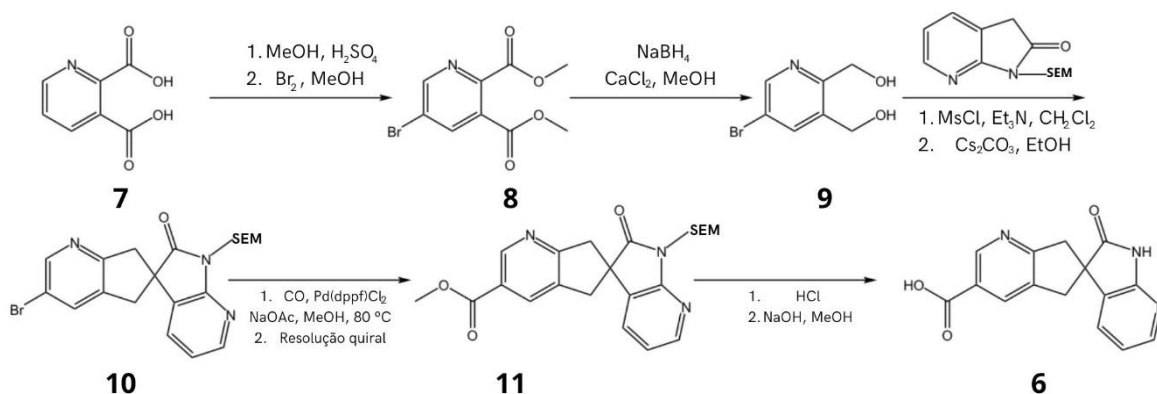


Figura 5: Síntese do fragmento 6.⁷⁹ Representação estrutural molecular feita a partir da utilização da ferramenta KingDraw.

Qualidade, eficácia, doses e tratamento

O atogepant foi aprovado pela FDA em setembro de 2021 para o tratamento preventivo da enxaqueca episódica e em abril de 2023 para a enxaqueca crónica. Em 11 de agosto de 2023, recebeu aprovação para a prevenção da enxaqueca em adultos na União Europeia.⁸⁰

O atogepant, juntamente com o rimegepant, é um dos únicos inibidores do recetor do péptido relacionado ao gene da calcitonina com administração oral aprovados em Portugal. No dia 18 de dezembro de 2024, passou a contar com comparticipação do governo Português, facilitando o acesso ao tratamento da enxaqueca. Este está indicado para a prevenção da enxaqueca em adultos com pelo menos quatro dias de crise por mês, sendo sua posologia simples, com administração única diária de até 60 miligramas, favorecendo a adesão e a conveniência do tratamento.⁸¹ Ademais, pode ser notado que o medicamento em questão é capaz de reduzir significativamente o número de dias mensais com enxaqueca e cefaléia, diminuir a necessidade de medicação de resgate e aumentar a taxa de doentes que tiveram pelo menos 50% de redução na frequência das crises. Além disso, o mesmo apresenta um perfil de segurança favorável, com eventos adversos leves a moderados, sem aumento significativo de eventos graves em comparação ao placebo.⁸²⁻⁸⁴ Sendo assim, os gepants, incluindo o atogepant, demonstram eficácia semelhante à do topiramato e superior à do valproato na profilaxia da enxaqueca. Além disso, enquanto os fármacos clássicos estão frequentemente associados a descontinuação por efeitos adversos, o atogepant apresenta um perfil de tolerabilidade mais favorável, o que pode contribuir para uma maior adesão ao tratamento e bem-estar do paciente.⁸⁵

Em relação a sua farmacocinética, o atogepant é metabolizado principalmente pela enzima citocromo P450 CYP3A4, sendo a sua concentração aumentada por inibidores fortes como itraconazol, cetoconazol e ritonavir, o que exige redução da dose para 10 miligramas por dia. Indutores como a rifampicina diminuem a concentração, recomendando-se doses entre 30 e 60 miligramas por dia. O fármaco também é substrato de transportadores como a glicoproteína-P, a proteína de resistência ao cancro da mama e os polipéptidos transportadores de aniões orgânicos OATP1B1, OATP1B3 e OAT1, cuja inibição por medicamentos como rifampicina e ciclosporina pode aumentar a sua exposição.^{81, 86}

Mais ainda, este fármaco é rapidamente absorvido após administração oral, com concentrações plasmáticas farmacologicamente eficazes atingidas em até 30 minutos, chegando à sua concentração máxima plasmática entre 1 e 2 horas. O mesmo possui meia-vida de 11 horas.⁸⁶

⁸⁷ Sua excreção ocorre majoritariamente pelas fezes (89%), com apenas 8% sendo eliminado na urina. Em pacientes com insuficiência renal grave, recomenda-se a menor dose eficaz (10 mg/dia).

Em insuficiência hepática grave (Child-Pugh C), seu uso deve ser evitado devido ao risco de acúmulo hepático.⁸⁶

Efeitos secundários e interações medicamentosas

Os estudos sobre a segurança do atogepant apresentam resultados ligeiramente controversos, sem consenso claro sobre os seus efeitos adversos. Alguns indicam taxa semelhante de eventos entre atogepant e placebo, enquanto outros mostram maior incidência no grupo tratado. Os efeitos secundários mais comuns variam entre náusea e prisão de ventre, e a relação entre dose e efeitos adversos não é linear. Eventos graves são raros e não mais frequentes que no placebo, mas casos isolados de neurite óptica e asma levantam dúvidas sobre riscos individuais.⁸²

Reforça-se assim o papel do farmacêutico no acompanhamento da terapêutica e na notificação de efeitos secundários através da farmacovigilância, contribuindo para a consolidação das evidências clínicas. Na farmácia, tem sido realizado o seguimento dos utentes que utilizam o atogepant, com o objetivo de monitorizar a eficácia e detetar possíveis reações adversas. Até ao momento, não foram observados efeitos secundários, mas, caso ocorram, serão devidamente comunicados ao Infarmed para atualização contínua do resumo das características do medicamento.

Além disso, a coadministração do atogepant com sumatriptano e topiramato não apresentou interações clinicamente relevantes, permitindo a administração destes outros fármacos usados para o controlo da enxaqueca,^{88,89} assim como sua coadministração com etinilestradiol, levonorgestrel, paracetamol, naproxeno, famotidina, esomeprazol ou ubrogepant não apresentou interações farmacocinéticas significativas para nenhum dos fármacos envolvidos.⁸¹

Conclusão

Dessa forma, pode-se concluir que o atogepant se apresenta como uma opção terapêutica promissora para pacientes que sofrem recorrentemente com episódios de enxaqueca, especialmente aqueles que enfrentam dificuldades com os efeitos colaterais das terapias preventivas convencionais. Seu mecanismo de ação inovador e perfil de segurança favorável podem representar um avanço significativo no manejo dessa condição debilitante.

O papel do farmacêutico nesse contexto é de extrema relevância, exigindo atualização constante sobre novas terapias para garantir uma orientação qualificada aos doentes, promovendo a adesão ao tratamento e colaborando com o médico responsável na proposição de abordagens terapêuticas mais adequadas para cada caso. Além disso, considerando que o atogepant é um medicamento recentemente introduzido no mercado, o profissional farmacêutico deve estar atento à ocorrência de possíveis eventos adversos, contribuindo ativamente para a farmacovigilância e para a atualização contínua do *Resumo das Características do Medicamento* (RCM), garantindo assim o uso seguro e eficaz dessa nova alternativa terapêutica.

Tema 2 – Medicamentos de Venda Livre e Glaucoma: Riscos e Papel do Farmacêutico na Orientação Contextualização

Durante o meu estágio em farmácia comunitária, observei uma elevada frequência de utentes com diagnóstico de glaucoma. Chamou-me particularmente a atenção o facto de muitos medicamentos de venda livre, frequentemente utilizados para tratar alergias, insónias, náuseas e distúrbios gastrointestinais, poderem agravar esta patologia ocular. Ao aprofundar os meus estudos sobre o tema, percebi que existe uma escassa divulgação desta relação, tanto entre o público em geral como, por vezes, entre os próprios profissionais de saúde. Esta constatação reforçou, para mim, a importância de dar maior visibilidade a este assunto, sobretudo tendo em conta que o glaucoma afeta principalmente a população idosa, grupo que constitui uma parte significativa dos frequentadores das farmácias comunitárias. Neste cenário, reconheci ainda mais o papel essencial do farmacêutico na triagem, na orientação adequada e na prevenção de riscos iatrogénicos, o que exige atenção constante e sólida formação técnica durante o atendimento.

Introdução

O glaucoma é considerado a principal causa de perda visual irreversível no mundo, sendo este categorizado como a segunda doença visual mais comum na Europa.^{90, 91} Esta doença define-se como uma neuropatia óptica progressiva e neurodegenerativa, resultante de uma etiologia multifatorial, que leva à degeneração e consequente morte das células ganglionares da retina.^{92, 93} A ocorrência do glaucoma é mais comum em indivíduos com idade superior a 65 anos, sendo assim significativamente mais prevalente em populações idosas do que em indivíduos mais jovens. Sua incidência está fortemente relacionada ao avanço da idade e manifesta-se como uma condição progressiva, resultante da interação entre o envelhecimento, variantes genéticas de risco, fatores ambientais e aspetos do estilo de vida, os quais, em conjunto, aumentam consideravelmente a probabilidade de desenvolvimento desta doença debilitante.⁹⁰

Em relação aos sintomas, o glaucoma é, na maioria dos casos, uma doença de natureza assintomática, até que atinja estados avançados, sendo que 50 a 90% dos pacientes portadores de glaucoma de ângulo aberto não tem consciência de sua condição.^{93, 94} Este facto contribui para sua progressão silenciosa até estágios avançados. Embora sintomas como visão turva, necessidade de mais luz e dificuldades visuais noturnas ou sob chuva possam ocorrer, a maioria dos doentes permanece sem queixas visuais subjetivas, mesmo durante tarefas exigentes como a condução de veículos. No entanto, a ausência de sintomas não deve ser interpretada como ausência de risco. Deficiências no campo visual, especialmente na região superior, que é crucial para tarefas como observar sinais de trânsito, podem comprometer significativamente a segurança na condução, aumentando o risco de acidentes.⁹⁴

Embora muitas vezes negligenciado pelos doentes, estudos indicam que pessoas com glaucoma apresentam uma qualidade de vida relacionada à visão significativamente prejudicada, enfrentando dificuldades em atividades cotidianas como leitura, reconhecimento de rostos, locomoção em ambientes externos e adaptação a diferentes condições de luminosidade, como claridade intensa ou baixa iluminação. Esses comprometimentos visuais impactam diretamente a autonomia e o bem-estar dos pacientes, refletindo as limitações funcionais impostas pela progressão da doença.⁹⁵

Fisiologia

O olho humano contém dois líquidos intraoculares essenciais: o humor aquoso, produzido nas pregas ciliares do corpo ciliar, e o humor vítreo, uma substância gelatinosa entre o cristalino e a retina. O humor aquoso circula continuamente, fluindo pela pupila até ao ângulo iridocorneano, onde é drenado pela malha trabecular e canal de Schlemm para as veias extraoculares. Este equilíbrio entre produção e drenagem regula a pressão intraocular (PIO), que depende principalmente da resistência na saída do humor aquoso e situa-se normalmente entre 13 e 17 mmHg. Enquanto isso, o humor vítreo tem fluxo mínimo e função estrutural.⁹⁶

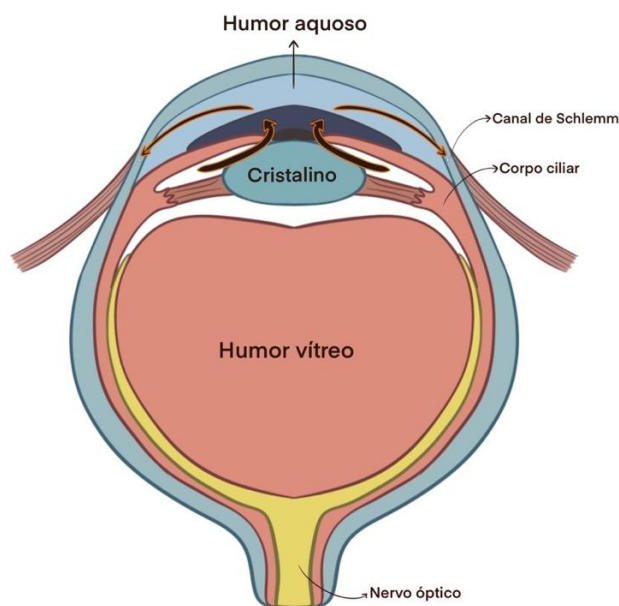


Figura 6: Estruturas do globo ocular e caminho do fluxo do humor aquoso.⁸⁷ Imagem reilustrada através da aplicação ProCreate.

Glaucoma

O glaucoma pode ser classificado em duas categorias principais: glaucoma de ângulo aberto e glaucoma de ângulo fechado. Ambos os tipos podem ocorrer como doenças primárias. Já o glaucoma secundário, como o próprio nome diz, ocorre secundariamente à diferentes fatores,

como neovascularização, traumas, uso de determinados medicamentos, como os corticosteroides, processos inflamatórios, tumores, alterações relacionadas ao cristalino ou ainda condições como a dispersão pigmentar ou a pseudoesfoliação^{93,97}

O glaucoma primário de ângulo aberto é o tipo mais comum, com dano progressivo e silencioso ao nervo óptico devido à resistência aumentada na drenagem do humor aquoso, elevando a PIO e afetando o disco óptico e o campo visual. Já o glaucoma de ângulo fechado ocorre por bloqueio anatómico do escoamento do humor aquoso, frequentemente causado por bloqueio pupilar, espessamento do cristalino ou ângulo iridocorneano estreito.^{97,98} Características encontradas em condições crônicas correspondem na formação de aderências anormais entre a íris e as estruturas do ângulo da câmara anterior, conhecidas como sinéquias anteriores periféricas, que, juntamente com as adesões iridotrabeculares permanentes, comprometem o escoamento do humor aquoso e levam ao aumento da PIO. Em todas as formas de glaucoma de ângulo fechado, há contacto direto entre a íris e o ângulo da câmara anterior, podendo ocorrer tanto sobre a malha trabecular pigmentada quanto sobre estruturas mais anteriores.⁹⁹

Na sua forma aguda, a pressão ocular aumenta abruptamente, podendo atingir valores entre os 50 e 80 mmHg, caracterizando-se assim como uma emergência oftalmológica, apresentando risco elevado de perda visual permanente.^{97,98} Os sintomas apresentados durante essa fase normalmente apresentam-se de forma intensa, como dor ao redor de um dos olhos, vermelhidão ocular, perda rápida da visão, sintomas sistêmicos como náuseas, cefaleia, percepção de halos coloridos ao redor de fontes de luz e episódios de vômitos.⁹⁸

Fisiopatologia

O principal fator de risco para o desenvolvimento do glaucoma é o referido aumento da PIO, englobando este um processo de patogênese multifatorial relacionado à pressão mecânica, isquemia, remodelação da matriz extracelular, excitotoxicidade, estresse oxidativo e desenvolvimento de resposta imunológica anormal.⁹³

Em relação à pressão mecânica, o aumento da PIO pode provocar compressão e deformação de estruturas como a lâmina crivosa (local de saída dos axônios das células ganglionares da retina), resultando no desalinhamento das fibras nervosas, prejuízo funcional das células locais e comprometimento do transporte de fatores tróficos do cérebro para a retina, contribuindo para a degeneração neuronal. Esse mesmo aumento da PIO é responsável por acarretar uma diminuição da pressão de perfusão ocular, diminuindo o aporte de oxigênio a este órgão, culminando em hipóxia nesta região. Assim, a hipóxia ocasionada leva a ativação de canais de glutamato e consequentemente aumento exacerbado da liberação deste neurotransmissor, o qual é responsável pela ativação de recetores, como recetores de N-metil-D-aspartato (NMDA), responsáveis pelo aumento anormal da entrada de cálcio que, em excesso, é responsável por

desencadear a morte celular ao ativar proteínas degradativas, gerar ROS e perturbar a função mitocondrial. Ademais, a resposta neuroinflamatória é outro componente fundamental na patogênese do glaucoma. O aumento da PIO e a hipóxia subsequente podem ativar células gliais no nervo óptico e retina, levando a uma resposta inflamatória crônica. Essa ativação prolongada de células da glia, incluindo astrócitos e micróglia, pode contribuir para a degeneração neuronal por meio da liberação de citocinas pró-inflamatórias, que exacerbam o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial, acelerando a morte celular e a perda das células ganglionares da retina.⁹³

Tratamento

O tratamento do glaucoma é individualizado conforme o tipo e gravidade da doença, com o objetivo principal de reduzir a PIO e prevenir perda visual progressiva, já que os danos não são reversíveis. Para o glaucoma de ângulo aberto, inicia-se geralmente com colírios hipotensores como análogos das prostaglandinas, betabloqueadores, inibidores da anidrase carbônica, agonistas α_2 , agentes mióticos e, mais recentemente, inibidores da Rho-quinase e doadores de óxido nítrico. Além da terapia farmacológica, procedimentos a laser, como trabeculoplastia seletiva e cirurgias filtrantes, como a trabeculectomia, esclerectomia profunda, dispositivos de drenagem, ou cirurgia minimamente invasiva, são indicados quando necessário. No glaucoma de pressão normal, opta-se por terapias que reduzam a PIO em cerca de 30%, evitando betabloqueadores em alguns casos por risco de perfusão reduzida do nervo óptico. Já o glaucoma de ângulo fechado possui diferentes tratamentos consoante ao tipo de crise (aguda ou crônica). Crises agudas são consideradas emergência médica, as quais requerem redução imediata da PIO com medicamentos e, geralmente, iridotomia a laser com o objetivo de aliviar imediatamente o bloqueio pupilar. Avaliações como gonioscopia são essenciais após crises agudas, tanto para confirmar reabertura do ângulo quanto para prevenção bilateral.⁹⁷ O controle medicamentoso das crises agudas, precedente à operações cirúrgicas de desobstrução pupilar, geralmente envolve a administração de fármacos como a acetazolamida (500 mg), manitol (1–2 g/kg), timolol 0,5%, apraclonidina 1% e pilocarpina 1–2%.⁹⁸

O tratamento inicial do glaucoma crônico de ângulo fechado é a iridotomia periférica a laser. Caso a PIO permaneça elevada após o procedimento, inicia-se tratamento medicamentoso, o qual conta com a utilização de inibidores da anidrase carbônica (como dorzolamida, brinzolamida, acetazolamida), agonistas alfa-adrenérgicos do tipo 2 (como brimonidina, apraclonidina), betabloqueadores tópicos (como timolol), análogos de prostaglandinas (latanoprost, travoprost), agonistas colinérgicos (pilocarpina), além de inibidores da rho-quinase, como citados anteriormente. No entanto, a eficácia desses últimos pode ser limitada pela obstrução da malha trabecular por sinéquias anteriores periféricas. Devido à sua administração única diária, maior eficácia e menor risco de efeitos sistêmicos em comparação com betabloqueadores, os análogos de prostaglandinas costumam ser a terapia de escolha.⁹⁹

Dentre os fármacos mencionados, tanto para o glaucoma de ângulo aberto quanto para o glaucoma de ângulo fechado, o objetivo principal da terapia farmacológica compreende na redução da produção de humor aquoso e o aumento do seu escoamento. Os inibidores da anidrase carbônica, como acetazolamida, dorzolamida, brinzolamida e metazolamida, atuam inibindo a enzima responsável pela formação de bicarbonato, o que diminui a produção de humor aquoso e, consequentemente, reduz a PIO. Já os betabloqueadores tópicos, como timolol e levobunolol, diminuem a produção de humor aquoso ao bloquear os receptores beta-adrenérgicos no corpo ciliar. Os agonistas alfa-2-adrenérgicos, como apraclonidina e brimonidina, têm duplo efeito, reduzindo a produção de humor aquoso e aumentando o seu escoamento através da malha trabecular. Para aumentar o escoamento de humor aquoso, utilizam-se prostaglandinas tópicas (latanoprost, travoprost, bimatoprost), que promovem o aumento da drenagem através da malha trabecular. Pilocarpina, um agente miótico pertencente aos agonistas colinérgicos, também contribui para o aumento do escoamento ao contrair a pupila e ajudar a abrir o ângulo iridocorneano.^{98, 99}

Diagnóstico

O diagnóstico do glaucoma é desafiador, pois não existe um padrão único e confiável, especialmente nas fases iniciais. A avaliação do nervo óptico e da camada de fibras nervosas da retina é essencial e pode ser feita por oftalmoscopia ou técnicas de imagem como a tomografia de coerência óptica, que permitem detecção mais precoce e objetiva da perda axonal. A PIO elevada é um importante fator de risco e pode sugerir a presença da doença, embora não seja exclusiva. A gonioscopia, que avalia o ângulo da câmara anterior, é fundamental para diferenciar o glaucoma de ângulo aberto do de ângulo fechado,^{97, 100} mas é um exame altamente subjetivo, com baixa reprodutibilidade e influenciado por fatores como a iluminação e a pressão aplicada durante o exame.¹⁰⁰

Medicamentos de venda livre e sua associação ao glaucoma

Alguns medicamentos de venda livre podem desencadear crises de glaucoma ou agravar a doença em indivíduos predispostos, o que destaca a importância da triagem farmacêutica no autocuidado. A anamnese, com foco no histórico ocular, é essencial para prevenir riscos, sendo necessário conhecer quais fármacos elevam a PIO, bem como em quais contextos e mecanismos estes atuam. Sendo assim, serão abordados a seguir medicamentos isentos de prescrição médica que apresentam potencial para interferir tanto no glaucoma de ângulo fechado quanto no de ângulo aberto, por diferentes vias fisiopatológicas.

No contexto do glaucoma de ângulo fechado destacam-se como principais mecanismos desencadeantes das crises agudas os efeitos farmacológicos anticolinérgicos e adrenérgicos presentes em diversos medicamentos. Essas ações podem interferir na dinâmica pupilar e reduzir a eficiência da drenagem do humor aquoso, resultando em elevação abrupta da PIO. Esse risco é

particularmente relevante em indivíduos predispostos, ou seja, com anatomia ocular favorável ao fechamento do ângulo iridocorneano.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

Por sua vez, os corticosteroides estão associados ao risco de induzir glaucoma de ângulo aberto, configurando-se como uma causa importante de glaucoma secundário. Em farmácias comunitárias, esses medicamentos estão amplamente disponíveis em formulações como *sprays* nasais, cremes ou pomadas dermatológicas, algumas das quais podem ser adquiridas sem prescrição médica.^{103, 105, 106}

Efeito anticolinérgico

O efeito anticolinérgico promovido por esses medicamentos está relacionado à sua capacidade de antagonizar os recetores muscarínicos localizados no músculo esfíncter da íris, estrutura responsável pela contração pupilar. A inibição dessa via colinérgica favorece a predominância da ação simpática, resultando em midríase. Em indivíduos com predisposição anatômica, como ângulo iridocorneal estreito, essa dilatação pode precipitar o bloqueio do fluxo do humor aquoso através da malha trabecular, promovendo um súbito aumento da PIO. Esse aumento da PIO constitui o principal fator de risco modificável no glaucoma e, como discutido anteriormente, está diretamente implicado na lesão progressiva e irreversível das fibras do nervo óptico, levando à perda visual permanente se não for prontamente reconhecido e tratado.¹⁰¹⁻¹⁰³

Efeito adrenérgico

A midríase adrenérgica ocorre quando há uma estimulação excessiva dos recetores alfa-1 localizados no músculo dilatador da íris. Essa hiperestimulação provoca uma contração sustentada desse músculo, o que pode resultar em bloqueio pupilar em indivíduos pré-dispostos. Assim como acontece no contexto do antagonismo de recetores colinérgicos, esse bloqueio pupilar leva à interrupção do fluxo normal do humor aquoso da câmara posterior para a câmara anterior do olho, promovendo um aumento súbito da PIO.^{101, 103}

Neste aspeto, o desfecho acarretado por ambas administrações é o mesmo, evidenciando assim um sinergismo com a administração conjunta de substâncias anticolinérgicas e substâncias alfa-adrenérgicas, potencializando assim o efeito midriático e elevação da PIO na associação de ambas classes de medicamentos.¹⁰¹

Glaucoma secundário ao uso de corticosteroides

O aumento da PIO causada por essa classe de medicamentos ocorre por um aumento na produção e uma diminuição na degradação da matriz extracelular da malha trabecular. Observa-se maior deposição de glicosaminoglicanos, fibronectina, elastina e colagénio do tipo IV, além de uma redução na atividade das metaloproteinases da matriz. As células da malha trabecular possuem recetores para glicocorticoides, e os corticosteroides podem atuar sobre esses recetores, alterando a migração celular e a atividade fagocítica. Essa resposta leva à diminuição da celularidade da malha

trabecular e ao aumento da deposição de matriz extracelular, o que eleva a resistência ao escoamento do humor aquoso e, conseqüentemente, a PIO. Se essa elevação da PIO for suficientemente intensa e prolongada, pode ocorrer dano progressivo ao nervo óptico e ao campo visual, caracterizando o desenvolvimento do glaucoma.^{103, 105, 106}

Medicamentos com atividade anticolinérgica

Dentre os medicamentos de venda livre com atividade anticolinérgica, foram selecionados aqueles mais vendidos e recomendados durante diversas situações dentro do estágio em farmácia comunitária.

Os receptores colinérgicos muscarínicos, pertencentes à família dos receptores acoplados à proteína G (GPCRs), são ativados pela acetilcolina e desempenham papel central nas respostas do sistema nervoso parassimpático, com exceção das glândulas sudoríparas, que embora possuam receptores muscarínicos, estão sob controle simpático. Dividem-se em cinco subtipos (M1–M5), dos quais o M3, acoplado à proteína Gq, é de destaque por sua expressão em músculos lisos como os dos brônquios, trato gastrointestinal, vesícula biliar, vasos sanguíneos e, especialmente, no esfíncter da íris, também conhecido como músculo circular do globo ocular. Os receptores acoplados à proteína Gq possuem natureza excitatória e, ao serem ativados, estimulam a enzima fosfolipase C e a proteína quinase C (PKC). A fosfolipase C atua gerando os segundos mensageiros diacilglicerol (DAG) e trifosfato de inositol (IP3), que, em conjunto, aumentam a atividade de quinases e elevam os níveis de cálcio no interior da célula, um processo que sustenta a resposta excitatória promovida por esse tipo de recetor, acarretando a contração de músculos lisos. Assim sendo, a ativação dos receptores M3 promove efeitos como broncoconstrição, contração gastrointestinal, vasodilatação e miose, sendo assim fundamental na fisiologia ocular.¹⁰⁷ Deste modo, como mencionado anteriormente, ao antagonizar receptores muscarínicos M3, conseqüentemente ocorrerá um efeito midriático, sendo este o responsável pelo aumento da PIO particularmente em indivíduos portadores de glaucoma de ângulo fechado.^{101, 103}

Butilescopolamina

A escopolamina e a butilescopolamina apresentam propriedades antiespasmódicas, antieméticas (com ação no centro vestibular) e antissecretórias, além de reduzirem o volume das secreções gastrointestinais.¹⁰⁸ A butilescopolamina, um derivado semissintético da escopolamina, é bem tolerada clinicamente por possuir um grupo amônio quaternário que lhe confere alta polaridade, o que limita sua absorção no trato gastrointestinal e impede sua penetração no sistema nervoso central.^{108, 109} Essa modificação estrutural foi desenvolvida com o objetivo de minimizar efeitos adversos de origem central, permitindo seu uso em diversas formulações farmacêuticas com baixo risco de efeitos no sistema nervoso.¹⁰⁹ Por essas características, a butilescopolamina é frequentemente utilizada no tratamento de dor abdominal e espasmos intestinais.^{109, 110}

Apesar de baixa absorção sistêmica, este fármaco deve ser indicado com precaução em doentes com pré-disposição ao glaucoma de ângulo fechado, devido ao seu principal risco de complicação anticolinérgica.^{108, 110}

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos são usados para tratar condições mediadas pela histamina, atuando principalmente nos recetores H-1 e H-2. Os anti-histamínicos H-1 tratam alergias, rinite, conjuntivite, urticária, entre outras, e dividem-se em primeira geração, que atravessa a barreira hematoencefálica causando sedação, e segunda geração, que atua apenas nos recetores periféricos com menos efeitos no sistema nervoso central. Já os anti-histamínicos H-2 são indicados para doenças gastrointestinais relacionadas com o excesso de ácido, como úlceras, refluxo e gastrite.¹¹¹ Neste contexto, embora ambos os antagonistas H1 e H2 apresentem efeito anticolinérgico, o foco será em antagonistas de recetor H1, uma vez que esses estão presentes em uma ampla gama de medicamentos de venda livre, bem como apresentam maior contraindicação no caso de glaucoma de ângulo fechado.^{101, 102, 104} Esse subtipo de recetor é particularmente importante devido à sua relação filogenética com os recetores muscarínicos, o que ajuda a explicar os efeitos anticolinérgicos observados em muitos anti-histamínicos. A ligação entre os recetores H-1 e os recetores muscarínicos sugere que, ao bloquear os recetores H-1, os anti-histamínicos podem, inadvertidamente, interferir com os processos fisiológicos mediados pelos recetores muscarínicos.¹⁰¹

Como alguns exemplos de representantes dessa classe responsáveis por proporcionar um efeito midriático e assim apresentar risco potencial de aumento da PIO temos a clorfeniramina, dimenidrinato¹⁰², doxilamina,¹¹² difenidramina¹¹³ e clemastina.¹¹⁴

Medicamentos com atividade adrenérgica

Agonistas alfa 1 adrenérgicos

Entre os medicamentos de venda livre com atividade adrenérgica comumente dispensados em farmácias comunitárias, destacam-se os agonistas alfa-1 adrenérgicos, frequentemente usados como *sprays* nasais.

Os recetores adrenérgicos pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G, sendo elementos-chave da resposta simpática. Especificamente, os recetores alfa-1 adrenérgicos são ativados por catecolaminas endógenas como a norepinefrina e a epinefrina, sinalizando predominantemente através da via Gq, cuja sinalização já foi mencionada na descrição dos recetores muscarínicos M3, promovendo assim da mesma forma a contração do músculo liso e a glicogenólise.¹¹⁵

Do ponto de vista hemodinâmico, a ativação dos recetores alfa-1 resulta em vasoconstrição, o que eleva a resistência vascular sistêmica. Isso contribui para um aumento da

pós-carga cardíaca, podendo, secundariamente, reduzir o débito cardíaco em algumas condições clínicas.¹¹⁵

Entre as aplicações clínicas dos agonistas alfa-1, destacam-se seu uso no controle da hipotensão aguda e choque vasodilatador. No entanto, seus derivados de ação local são amplamente utilizados como descongestionantes de venda livre, atuando sobre a vasculatura da mucosa nasal para reduzir edema e melhorar o fluxo aéreo. Assim, exemplos de substâncias ativas presentes em medicamentos destinados a este efeito tem como exemplo a pseudoefedrina, xilometazolina, fenilefrina e oximetazolina.¹¹⁵

Desta forma, em contexto ocular, ao estimular os recetores alfa-1 adrenérgicos no músculo dilatador da íris, ocorrerá o efeito midriático responsável pelo aumento da PIO em indivíduos susceptíveis.^{101, 103}

Assim como ocorre com os demais fármacos previamente mencionados, os descongestionantes nasais de ação adrenérgica alfa-1 citados estão formalmente contraindicados em indivíduos com PIO elevada, com especial atenção aos pacientes portadores de glaucoma de ângulo fechado.^{101, 103, 106} Assim como para os fármacos de atividade anticolinérgica, essa restrição não é apenas teórica ou farmacológica, ela encontra-se explicitamente descrita nos RCMs desses princípios ativos, os quais alertam para o risco potencial de descompensação do glaucoma em decorrência do uso dessas substâncias.¹¹⁶⁻¹¹⁹

Corticoesteroides

Os corticosteroides são frequentemente prescritos no tratamento de diversas doenças inflamatórias crônicas. As vias de administração sistêmica incluem o uso oral, aplicação de cremes e pomadas na pele, administração intravenosa, *spray* nasal e inalação pulmonar.¹⁰⁵ Embora o risco de elevação da PIO e de desenvolvimento de glaucoma induzido por corticosteroides seja geralmente menor por essas vias do que com o uso tópico ocular direto, ainda assim podem ocorrer aumentos clinicamente relevantes da PIO em pacientes submetidos a tratamentos sistêmicos prolongados ou em pacientes pré-dispostos e sensíveis ao uso desses medicamentos.^{103, 105} Estudos indicam que aproximadamente 20% dos pacientes com glaucoma faziam uso de corticosteroides sistêmicos, e esses indivíduos apresentavam danos funcionais mais intensos nos campos visuais.¹⁰⁵ É importante destacar que o risco de desenvolvimento de glaucoma aumenta com relação ao aumento da dose utilizada e do tempo de uso contínuo dos corticosteroides.^{103, 105}

Apesar de muitos estudos não demonstrarem uma associação estatisticamente significativa entre o uso de corticosteroides intranasais e a incidência de hipertensão ocular ou glaucoma, isso não significa que o risco seja clinicamente desprezível. Pelo contrário, mesmo aumentos discretos na PIO (como 0,69 a 1,21 mmHg) observados em análises quantitativas podem ter impacto relevante quando considerados em nível populacional, especialmente diante do uso generalizado

desses fármacos em milhões de indivíduos. Além disso, a exclusão frequente de pacientes com histórico familiar de glaucoma, justamente os mais suscetíveis à resposta ocular aos esteroides, pode ter mascarado a real magnitude do risco. Portanto, embora a correlação observada nos dados seja aparentemente fraca, ela pode representar uma subestimação de um risco significativo para subgrupos vulneráveis, tornando essencial o acompanhamento oftalmológico em pacientes expostos cronicamente a essas medicações.^{120, 121}

Desta forma, apesar dos medicamentos de venda livre a base de corticosteroides (uso tópico e intranasal) apresentarem-se sob formas farmacêuticas de baixa capacidade de precipitação do glaucoma, seu risco não pode ser negligenciado, evidenciando assim uma avaliação do histórico e cuidado durante a indicação desta classe de medicamentos aos utentes, reforçando também a importância da administração do medicamento dentro de um período de tempo seguro e de forma não abusiva.

Conclusão

Sendo assim, é fundamental que o farmacêutico compreenda os mecanismos do glaucoma e os efeitos de fármacos que possam agravá-lo. Na farmácia comunitária, o contacto direto com os utentes exige atenção, atualização e discernimento clínico para garantir uma orientação segura. Medicamentos como descongestionantes nasais, anticolinérgicos e anti-histamínicos, apesar de acessíveis sem receita, podem representar risco para pessoas predispostas ao glaucoma de ângulo fechado. Assim, o farmacêutico tem um papel essencial na triagem, prevenção de iatrogenias e promoção da saúde ocular.

Conclusão global

Após a realização dos estágios em farmácia comunitária e hospitalar, foi-me possível compreender, de forma clara, a importância do farmacêutico no contexto de ambos os estabelecimentos. Ao longo do curso, adquirimos uma base científica sólida que nos prepara tecnicamente para o exercício da profissão; contudo, é na prática que conseguimos integrar esses conhecimentos de forma ágil e precisa, transformando a teoria num saber aplicado ao quotidiano.

Para além disso, este período revelou-se essencial para o desenvolvimento de diversas competências interpessoais, como a capacidade de lidar com diferentes perfis e personalidades, quer se trate de utentes, quer de colegas de equipa. Tive também a oportunidade de contactar com diferentes sistemas operativos e plataformas de gestão farmacêutica, o que contribuiu para a minha adaptação a realidades distintas e para uma maior versatilidade profissional.

Aprendi ainda que não é necessário saber tudo, mas sim reconhecer que temos a capacidade, e a responsabilidade, de procurar a informação adequada, de forma crítica e fundamentada, para posteriormente comunicá-la com clareza e segurança aos utentes.

Por fim, não posso deixar de expressar a minha gratidão pela oportunidade de ter estagiado em dois locais extraordinários, onde fui acolhido com profissionalismo e empatia, e onde pude crescer não apenas como futuro farmacêutico, mas também como pessoa.

Bibliografia

1. Tsuyuki RT, Beahm NP, Okada H, et al. Pharmacists as accessible primary health care providers: Review of the evidence. *Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada*. 2018;151(1):4-5. doi: 10.1177/1715163517745517
2. Farmacêuticos Od. A Farmácia Comunitária Available from: <https://ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>. Accessed
3. Alves da Costa F, Paulino E, Crisóstomo S. Role of Portuguese community pharmacy and pharmacists in self-care. *Explor Res Clin Soc Pharm*. 2023;12:100334. doi: 10.1016/j.rcsop.2023.100334
4. Waszyk-Nowaczyk M, Jasińska-Stroschein M, Dymek J, et al. The Critical Role of Community Pharmacists in Blood Pressure Monitoring. *Med Sci Monit*. 2024;30:e944657. doi: 10.12659/msm.944657
5. Kc B, Alrasheedy AA, Leggat PA, et al. Types and outcomes of pharmacist-managed travel health services: A systematic review. *Travel Medicine and Infectious Disease*. 2023;51:102494. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102494>
6. Coppola C, Greco M, Munir A, et al. Osteoarthritis: Insights into Diagnosis, Pathophysiology, Therapeutic Avenues, and the Potential of Natural Extracts. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(5):4063-4105. doi: 10.3390/cimb46050251
7. Abramoff B, Caldera FE. Osteoarthritis: Pathology, Diagnosis, and Treatment Options. *Medical Clinics of North America*. 2020;104(2):293-311. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
8. Courties A, Kouki I, Soliman N, et al. Osteoarthritis year in review 2024: Epidemiology and therapy. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024;32(11):1397-1404. doi: 10.1016/j.joca.2024.07.014
9. Han Z, Wang K, Ding S, et al. Cross-talk of inflammation and cellular senescence: a new insight into the occurrence and progression of osteoarthritis. *Bone Res*. 2024;12(1):69. doi: 10.1038/s41413-024-00375-z
10. Zeng L, Yang T, Yang K, et al. Efficacy and Safety of Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trial. *Front Immunol*. 2022;13:891822. doi: 10.3389/fimmu.2022.891822
11. Razavi BM, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. A review of therapeutic potentials of turmeric (*Curcuma longa*) and its active constituent, curcumin, on inflammatory disorders, pain, and their related patents. *Phytother Res*. 2021;35(12):6489-6513. doi: 10.1002/ptr.7224
12. Zeng L, Yu G, Hao W, et al. The efficacy and safety of Curcuma longa extract and curcumin supplements on osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Biosci Rep*. 2021;41(6). doi: 10.1042/bsr20210817
13. Sethi V, Garg M, Herve M, et al. Potential complementary and/or synergistic effects of curcumin and boswellic acids for management of osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14:1759720x221124545. doi: 10.1177/1759720x221124545
14. Kou H, Huang L, Jin M, et al. Effect of curcumin on rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1121655. doi: 10.3389/fimmu.2023.1121655
15. Ma X, Zhao W, Yang F, et al. Efficacy and mechanisms of curcumin in the treatment of osteoarthritis: A scoping review. *Biomol Biomed*. 2024. doi: 10.17305/bb.2024.11045

16. Bideshki MV, Jourabchi-Ghadim N, Radkhah N, et al. The efficacy of curcumin in relieving osteoarthritis: A meta-analysis of meta-analyses. *Phytother Res.* 2024;38(6):2875-2891. doi: 10.1002/ptr.8153
17. Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *J Ethnopharmacol.* 2017;209:1-12. doi: 10.1016/j.jep.2017.07.022
18. Alromaih S, Alsagaf L, Aloraini N, et al. Drug-Induced Rhinitis: Narrative Review. *Ear Nose Throat J.* 2022;1455613221141214. doi: 10.1177/01455613221141214
19. Russo E, Giombi F, Paoletti G, et al. Use, Abuse, and Misuse of Nasal Medications: Real-Life Survey on Community Pharmacist's Perceptions. *J Pers Med.* 2023;13(4). doi: 10.3390/jpm13040579
20. Lakatos L, Koltai BG, Ferencz V, et al. Does nose spray addiction exist? A qualitative analysis of addiction components in rhinitis medicamentosa. *Journal of Behavioral Addictions.* 2025;14(1):548-560. doi: <https://doi.org/10.1556/2006.2024.00078>
21. Zucker SM, Barton BM, McCoul ED. Management of Rhinitis Medicamentosa: A Systematic Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;160(3):429-438. doi: 10.1177/0194599818807891
22. Lourenço O, Bosnic-Anticevich S, Costa E, et al. Managing Allergic Rhinitis in the Pharmacy: An ARIA Guide for Implementation in Practice. *Pharmacy (Basel).* 2020;8(2). doi: 10.3390/pharmacy8020085
23. Yang X, Eremeeva K, Svistushkin V, et al. Variants of rhinitis medicamentosa treatment: a systematic review. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2025. doi: 10.1007/s00405-025-09344-6
24. Mokhatrish MM, Almatrafi SD, Aldrees TM, et al. Pharmacists' Attitudes Towards Long-Term Use of Nasal Decongestants: A Cross-Sectional Study. *J Multidiscip Healthc.* 2024;17:1079-1090. doi: 10.2147/jmdh.S451835
25. Farmacêuticos AOd. Cuidados a ter no uso de descongestionantes nasais. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/cuidados-a-ter-no-uso-de-descongestionantes-nasais/#:~:text=A%20maioria%20dos%20descongestionantes%20tem%20indica%C3%A7%C3%A3o%20para%20utiliza%C3%A7%C3%A3o,farmac%C3%AAutico.%20Limpe%20o%20nariz%20antes%20de%20cada%20aplica%C3%A7%C3%A3o>. Accessed
26. WJ F, VJ L, C H, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020;58:242-267. doi: 10.4193/Rhin20.600
27. Maskan Bermudez N, Rodríguez-Tamez G, Perez S, et al. Onychomycosis: Old and New. *J Fungi (Basel).* 2023;9(5). doi: 10.3390/jof9050559
28. Gupta AK, Stec N, Summerbell RC, et al. Onychomycosis: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020;34(9):1972-1990. doi: 10.1111/jdv.16394
29. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, et al. Onychomycosis: An Updated Review. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2020;14(1):32-45. doi: 10.2174/1872213x13666191026090713
30. Falotico JM, Lipner SR. Updated Perspectives on the Diagnosis and Management of Onychomycosis. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022;15:1933-1957. doi: 10.2147/ccid.S362635
31. Yousefian F, Smythe C, Han H, et al. Treatment Options for Onychomycosis: Efficacy, Side Effects, Adherence, Financial Considerations, and Ethics. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2024;17(3):24-33. doi:

32. Aggarwal R, Targotra M, Kumar B, et al. Treatment and management strategies of onychomycosis. *J Mycol Med.* 2020;30(2):100949. doi: 10.1016/j.mycmed.2020.100949
33. Abd-Elsalam WH, Abouelatta SM. Contemporary Techniques and Potential Transungual Drug Delivery Nanosystems for The Treatment of Onychomycosis. *AAPS PharmSciTech.* 2023;24(6):150. doi: 10.1208/s12249-023-02603-x
34. Wylegała K, Religioni U, Czech M. The Impact of Hospital Pharmacy Operation on the Quality of Patient Care. *Int J Environ Res Public Health.* 2023;20(5). doi: 10.3390/ijerph20054137
35. Lee KMK, Page A, Kim S, et al. Perceptions and expectations of health professionals regarding hospital pharmacy services and the roles of hospital pharmacists: A qualitative systematic review and meta-synthesis. *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2023;10:100264. doi: 10.1016/j.rcsop.2023.100264
36. Pitard M, Rouvière N, Leguelinel-Blache G, et al. Contribution of hospital pharmacists to sustainable healthcare: a systematic review. *Eur J Hosp Pharm.* 2025;32(2):100-105. doi: 10.1136/ejhpharm-2024-004098
37. Khan J, Patel P, Liu M. Desflurane. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Preeti Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Mark Liu declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
38. Kuvadia M, Cummis CE, Liguori G, et al. 'Green-gional' anesthesia: the non-polluting benefits of regional anesthesia to decrease greenhouse gases and attenuate climate change. *Reg Anesth Pain Med.* 2020;45(9):744-745. doi: 10.1136/rapm-2020-101452
39. Seyni-Boureima R, Zhang Z, Antoine M, et al. A review on the anesthetic management of obese patients undergoing surgery. *BMC Anesthesiol.* 2022;22(1):98. doi: 10.1186/s12871-022-01579-8
40. Wu YM, Su YH, Huang SY, et al. Recovery Profiles of Sevoflurane and Desflurane with or without M-Entropy Guidance in Obese Patients: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Med.* 2021;11(1). doi: 10.3390/jcm11010162
41. Hu ZH, Liu Z, Zheng GF, et al. Postoperative Recovery Outcomes for Obese Patients Undergoing General Anesthesia: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Surg.* 2022;9:862632. doi: 10.3389/fsurg.2022.862632
42. Kim MS, Lee JR, Kim MS, et al. Kidney function in living donors undergoing nephrectomy by sevoflurane or desflurane anesthesia. *Yonsei Med J.* 2013;54(5):1266-1272. doi: 10.3349/ymj.2013.54.5.1266
43. Lavanya S, Hema Shree K, Ramani P. Fluoride effect on renal and hepatic functions: A comprehensive decade review of In vitro and In vivo studies. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research.* 2024;14(6):735-745. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2024.10.002>
44. Patel S, Preuss CV, Bernice F. Vancomycin. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Charles Preuss declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Fidelia Bernice declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
45. Stogios PJ, Savchenko A. Molecular mechanisms of vancomycin resistance. *Protein Science.* 2020;29(3):654-669. doi: <https://doi.org/10.1002/pro.3819>

46. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Vancomicina Azevedos. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed
47. Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-guided dosing and trough-guided dosing. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):153. doi: 10.1186/s12879-021-05858-6
48. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036
49. Wicha SG, Märtson AG, Nielsen EI, et al. From Therapeutic Drug Monitoring to Model-Informed Precision Dosing for Antibiotics. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(4):928-941. doi: 10.1002/cpt.2202
50. Matsumoto K, Oda K, Shoji K, et al. Clinical Practice Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin in the Framework of Model-Informed Precision Dosing: A Consensus Review by the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *Pharmaceutics.* 2022;14(3). doi: 10.3390/pharmaceutics14030489
51. Al-Maqbali JS, Shukri ZA, Sabahi NA, et al. Vancomycin Therapeutic Drug Monitoring (TDM) and Its Association with Clinical Outcomes: A Retrospective Cohort. *J Infect Public Health.* 2022;15(5):589-593. doi: 10.1016/j.jiph.2022.04.007
52. Drosos AA, Venetsanopoulou AI, Voulgari PV. Axial Spondyloarthritis: Evolving concepts regarding the disease's diagnosis and treatment. *European Journal of Internal Medicine.* 2023;117:21-27. doi: 10.1016/j.ejim.2023.06.026
53. Navarro-Compán V, Sepriano A, Capelusnik D, et al. Axial spondyloarthritis. *The Lancet.* 2025;405(10473):159-172. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02263-3
54. Persaud Y, Memon RJ, Savliwala MN. Allergy Immunotherapy. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Ruba Memon declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Mohammedi Savliwala declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
55. Vultaggio A, Matucci A, Nencini F, et al. Mechanisms of Drug Desensitization: Not Only Mast Cells. *Front Pharmacol.* 2020;11:590991. doi: 10.3389/fphar.2020.590991
56. Alenazy LA, Al Enazy S, Castells M. Drug Desensitization Update: Key Concepts and Mechanisms. *Current Treatment Options in Allergy.* 2023;10(4):458-472. doi: 10.1007/s40521-023-00354-5
57. INFARMED. Medicamentos manipulados. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados#:~:text=Os%20medicamentos%20manipulados%20podem%20ser%20classificados%20como%20F%C3%B3rmulas,segundo%20indica%C3%A7%C3%B5es%20compendiais%2C%20de%20uma%20Farmacopeia%20ou%20Formul%C3%A1rio%29>. Accessed
58. INFARMED. Resumo Das Características do Medicamento - Ledertrexato. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed

59. Khan J, Asoom LIA, Sunni AA, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;139:111557. doi: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111557>
60. Simonetta I, Riolo R, Todaro F, et al. New Insights on Metabolic and Genetic Basis of Migraine: Novel Impact on Management and Therapeutical Approach. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6). doi: 10.3390/ijms23063018
61. Guo S, Christensen SL, Al-Karagholi MA, et al. Molecular nociceptive mechanisms in migraine: The migraine cascade. *Eur J Neurol*. 2024;31(8):e16333. doi: 10.1111/ene.16333
62. Rageh TA, Abdelazez MO, Hamed AA, et al. Predictors of chronic migraine remission. *The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery*. 2024;60(1):104. doi: 10.1186/s41983-024-00879-9
63. Coppola G, Parisi V, Di Renzo A, et al. Cortical pain processing in migraine. *Journal of Neural Transmission*. 2020;127(4):551-566. doi: 10.1007/s00702-019-02089-7
64. Lipton RB, Lanteri-Minet M, Leroux E, et al. Pre- and post-headache phases of migraine: multi-country results from the CaMEO – International Study. *The Journal of Headache and Pain*. 2023;24(1):151. doi: 10.1186/s10194-023-01683-1
65. Pescador Ruschel MA, De Jesus O. Migraine Headache. *StatPearls*. Treasure Island (FL) with ineligible companies. Disclosure: Orlando De Jesus declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
66. Lu YZ, Nayer B, Singh SK, et al. CGRP sensory neurons promote tissue healing via neutrophils and macrophages. *Nature*. 2024;628(8008):604-611. doi: 10.1038/s41586-024-07237-y
67. Jung AM. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in peripheral nerve regeneration. 2018;29(4):369-376. doi: doi:10.1515/revneuro-2017-0060
68. Wattiez AS, Sowers LP, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): role in migraine pathophysiology and therapeutic targeting. *Expert Opin Ther Targets*. 2020;24(2):91-100. doi: 10.1080/14728222.2020.1724285
69. Russo AF, Hay DL. CGRP physiology, pharmacology, and therapeutic targets: migraine and beyond. *Physiol Rev*. 2023;103(2):1565-1644. doi: 10.1152/physrev.00059.2021
70. Guan LC, Dong X, Green DP. Roles of mast cells and their interactions with the trigeminal nerve in migraine headache. *Mol Pain*. 2023;19:17448069231181358. doi: 10.1177/17448069231181358
71. Ailani J, Burch RC, Robbins MS. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153
72. Ranganathan LN, Ramamurthy G, Kanthimathinathan S. Preventive Oral Treatment of Episodic Migraine: An Overview. *Neurol India*. 2021;69(Supplement):S51-s58. doi: 10.4103/0028-3886.315985
73. Zobdeh F, Ben Kraiem A, Attwood MM, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *Br J Pharmacol*. 2021;178(23):4588-4607. doi: 10.1111/bph.15657
74. González-Hernández A, Marichal-Cancino BA, MaassenVanDenBrink A, et al. Side effects associated with current and prospective antimigraine pharmacotherapies. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018;14(1):25-41. doi: 10.1080/17425255.2018.1416097

75. Altamura C, Brunelli N, Marcosano M, et al. Gepants — a long way to cure: a narrative review. *Neurological Sciences*. 2022;43(9):5697-5708. doi: 10.1007/s10072-022-06184-8
76. Pehlivanlar E, Carradori S, Simsek R. Migraine and Its Treatment from the Medicinal Chemistry Perspective. *ACS Pharmacology & Translational Science*. 2024;7(4):951-966. doi: 10.1021/acsptsci.3c00370
77. Rissardo JP, Caprara ALF. Gepants for Acute and Preventive Migraine Treatment: A Narrative Review. *Brain Sci*. 2022;12(12). doi: 10.3390/brainsci12121612
78. Dubowchik GM, Conway CM, Xin AW. Blocking the CGRP Pathway for Acute and Preventive Treatment of Migraine: The Evolution of Success. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;63(13):6600-6623. doi: 10.1021/acs.jmedchem.9b01810
79. Yuan S, Wang D-S, Liu H, et al. New drug approvals for 2021: Synthesis and clinical applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023;245:114898. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2022.114898>
80. Chowdhury S, Dave T. Novel Oral CGRP Receptor Antagonist Atogepant in the Prevention of Migraine. *Discoveries (Craiova)*. 2023;11(2):e167. doi: 10.15190/d.2023.6
81. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - AQUIPTA. Available from: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_pt.pdf. Accessed
82. Alrasheed AS, Almaqboul TM, Alshamrani RA, et al. Safety and Efficacy of Atogepant for the Preventive Treatment of Migraines in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2024;13(22). doi: 10.3390/jcm13226713
83. Hou M, Luo X, He S, et al. Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *J Headache Pain*. 2024;25(1):116. doi: 10.1186/s10194-024-01822-2
84. Haghdoot F, Puleda F, Garcia-Azorin D, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia*. 2023;43(4):03331024231159366. doi: 10.1177/03331024231159366
85. Lampl C, MaassenVanDenBrink A, Deligianni CI, et al. The comparative effectiveness of migraine preventive drugs: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain*. 2023;24(1):56. doi: 10.1186/s10194-023-01594-1
86. Switzer MP, Robinson JE, Joyner KR, et al. Atogepant for the prevention of episodic migraine in adults. *SAGE Open Med*. 2022;10:20503121221128688. doi: 10.1177/20503121221128688
87. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci*. 2024;17(1):e13707. doi: 10.1111/cts.13707
88. Boinpally R, Abhijeet J, Matthew B, et al. Atogepant and Sumatriptan: No Clinically Relevant Drug–Drug Interactions in a Randomized, Open-Label, Crossover Trial. *Pain Management*. 2022;12(4):499-508. doi: 10.2217/pmt-2021-0073
89. Boinpally R, McGeeney D, Borbridge L, et al. Pharmacokinetics and Safety of Coadministered Atogepant and Topiramate in Healthy Participants: A Phase 1, Open-Label, Drug–Drug Interaction Study. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2023;12(10):1013-1021. doi: <https://doi.org/10.1002/cpdd.1267>
90. Glatz M, Riedl R, Glatz W, et al. Blindness and visual impairment in Central Europe. *PLOS ONE*. 2022;17(1):e0261897. doi: 10.1371/journal.pone.0261897

91. Becker S, L'Ecuyer Z, Jones BW, et al. Modeling complex age-related eye disease. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2024;100:101247. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101247>
92. Asrani SG, McGlumphy EJ, Al-Aswad LA, et al. The relationship between intraocular pressure and glaucoma: An evolving concept. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2024;103:101303. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2024.101303>
93. Ekici E, Moghimi S. Advances in understanding glaucoma pathogenesis: A multifaceted molecular approach for clinician scientists. *Molecular Aspects of Medicine*. 2023;94:101223. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2023.101223>
94. Kunimatsu-Sanuki S, Fukuchi T, Takahashi M, et al. Discrepancy and agreement between subjective symptoms and visual field impairment in glaucoma patients at a driving assessment clinic. *Sci Rep*. 2025;15(1):423. doi: 10.1038/s41598-024-84465-2
95. Guchi GS, Mersha GA, Alimaw YA, et al. Vision-Related Quality of Life and Associated Factors Among an Adult Population with Glaucoma Attending a Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:225-237. doi: 10.2147/opth.S397775
96. Arthur C. Guyton JEH. *Tratado de Fisiologia Médica* 12 ed. Elsevier 2011.
97. Dietze J, Blair K, Zeppieri M, et al. Glaucoma. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Kyle Blair declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Marco Zeppieri declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Shane Havens declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
98. Khazaeni B, Zeppieri M, Khazaeni L. Acute Angle-Closure Glaucoma. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Marco Zeppieri declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Leila Khazaeni declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
99. Dave SD, Zeppieri M, Meyer JJ. Chronic Closed Angle Glaucoma. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Marco Zeppieri declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Jay Meyer declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
100. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *Jama*. 2014;311(18):1901-1911. doi: 10.1001/jama.2014.3192
101. Yang MC, Lin KY. Drug-induced Acute Angle-closure Glaucoma: A Review. *J Curr Glaucoma Pract*. 2019;13(3):104-109. doi: 10.5005/jp-journals-10078-1261
102. Valladales-Restrepo LF, Machado-Alba JE. Potentially inappropriate prescriptions of anticholinergic medications in patients with closed-angle glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2020;40(4):803-809. doi: 10.1007/s10792-019-01241-2
103. Wu A, Khawaja AP, Pasquale LR, et al. A review of systemic medications that may modulate the risk of glaucoma. *Eye (Lond)*. 2020;34(1):12-28. doi: 10.1038/s41433-019-0603-z
104. Sgambellone S, Lucarini L, Lanzi C, et al. Novel Insight of Histamine and Its Receptor Ligands in Glaucoma and Retina Neuroprotection. *Biomolecules*. 2021;11(8). doi: 10.3390/biom11081186

105. Feroze KB, Zeppieri M, Khazaeni L. Steroid-Induced Glaucoma. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Marco Zeppieri declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Leila Khazaeni declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
106. Hsu E, Desai M. Glaucoma and Systemic Disease. Life (Basel). 2023;13(4). doi: 10.3390/life13041018
107. Kudlak M, Tadi P. Physiology, Muscarinic Receptor. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Prasanna Tadi declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
108. Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, et al. Recommendations for Bowel Obstruction With Peritoneal Carcinomatosis. Journal of Pain and Symptom Management. 2014;48(1):75-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.08.022>
109. Ribeiro MMAC, Barreto DN, Flávio da S. Petrucu J, et al. Simultaneous determination of scopolamine and butylscopolamine in pharmaceutical and beverage samples by capillary zone electrophoresis. Microchemical Journal. 2022;172:106985. doi: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2021.106985>
110. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Buscopan. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed
111. Farzam K, Sabir S, O'Rourke MC. Antihistamines. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Sarah Sabir declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Maria O'Rourke declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
112. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Dormidina Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed
113. Schaefer TS, Patel P, Zito PM. Antiemetic Histamine H1 Receptor Blockers. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Preeti Patel declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Patrick Zito declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
114. INFARMED. Resumo das Características dos Medicamentos - Tavégyl. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>. Accessed
115. Dean IJ, Reddivari AKR. Alpha-1 Receptor Agonists. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Anil Kumar Reddy Reddivari declares no relevant financial relationships with ineligible companies.: StatPearls Publishing
Copyright © 2025, StatPearls Publishing LLC.; 2025.
116. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Sinutab II. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed
117. INFARMED. Resumo das Características dos Medicamentos - Nasex. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed
118. INFARMED. Resumo das Características dos Medicamentos - Vibrocil Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed
119. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Bisolspray Nebulicina. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed

120. Vinokurtseva A, Fung M, Ai Li E, et al. Impact of Inhaled and Intranasal Corticosteroids Exposure on the Risk of Ocular Hypertension and Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Ophthalmol. 2022;16:1675-1695. doi: 10.2147/opth.S358066
121. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento - Vibrocil Anti-alergias Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>. Accessed

Anexos

Anexo 1: Interações medicamentosas farmacocinéticas da curcumina

Fármaco	Interação
Midazolam	Aumento da área sob a curva e diminuição da depuração do midazolam, devido à regulação negativa da CYP3A4 intestinal, reduzindo o metabolismo do fármaco. No entanto, a concentração máxima plasmática não foi alterada.
Losartan	Aumento da concentração plasmática máxima e área sobre a curva do losartan e seu metabólito ativo EXP3174, devido à inibição do transportador P-gp , aumentando a absorção do fármaco
Talinolol	Redução da concentração plasmática máxima e área sobre a curva do talinolol e aumento da sua depuração, possivelmente pela ativação do MRP2 e inibição de P-gp
Celiprolol	Aumento da da concentração plasmática máxima e área sobre a curva, bem como redução na depuração do celiprolol, ao interferir com transportadores P-gp
Rosuvastatina	Aumento da da concentração plasmática máxima e área sobre a curva, ao inibir os transportadores OATP, aumentando sua biodisponibilidade.
Loratadina	Aumento da da concentração plasmática máxima e área sobre a curva possivelmente pela redução da atividade P-gp e enzima CYP3A4 intestinal, aumentando sua absorção.
Paclitaxel	Aumento da biodisponibilidade e área sobre a curva do paclitaxel pela diminuição da P-gp e CYP3A2, acumulando fármaco no tecido tumoral
Docetaxel	Aumento da da concentração plasmática máxima e área sobre a curva através da inibição de transportadores OATP1B1 e OATP1B3, envolvidos em sua captação
Etoposídeo	Aumento da área sobre a curva e biodisponibilidade do etoposídeo pela redução da atividade da P-gp e CYP3A4
Tamoxifeno	Aumento da da concentração plasmática máxima e área sobre a curva do tamoxifeno ao reduzir atividade da CYP3A4 e P-gp
Everolimus	Redução da da concentração plasmática máxima e área sobre a curva do everolimus possivelmente pela ativação da CYP3A4 e inibição da P-gp
Varfarina	Aumento da da concentração plasmática máxima e área sobre a curva da varfarina e redução da sua depuração
Clopidogrel	Aumento da da concentração plasmática máxima e área sobre a curva do clopidogrel devido a inibição da CYP2C9 e P-gp
Norfloxacina	Aumento da área sobre a curva e biodisponibilidade da norfloxacina, provavelmente pela modulação da P-gp e outros transportadores

MEDICAMENTO (Substância ativa-S.A.)	RECONSTITUIÇÃO						ADMINISTRAÇÃO					ESTABILIDADE		OBSERVAÇÕES
	I.V. DIRETA		PERFUSÃO		I.M.		I.V. DIRETA	PERFUSÃO			OUTRAS	APÓS RECONSTITUIÇÃO	APÓS DILUIÇÃO	
	SOLV.	VOL.	SOLV.	VOL.	SOLV.	VOL.		SOLVENTE	VOLUME DE DILUIÇÃO	TEMPO				
ACICLOVIR 250MG (Hikma)	-	-	NaCl 0,9% ou Água p.p.i.	10 mL	-	-	-	NaCl 0,9% ou 0,45%	100mL (Conc. ≤ 5 mg/mL)	60 min	-	12h se T: 15-25°C;	12h se T: 15-25°C;	- Para crianças e recém-nascidos : Retirar 4 ml de solução reconstituída (100 mg de aciclovir) e adicionar a 20 ml de solvente para perfusão - Pediatric : Nos bebés a perfusão deve ser feita de 1 a 2 horas. - Armazenamento: TA ao abrigo da luz;
AMICACINA 500MG (Hikma)	-	-	-	-	-	-	-	NaCl 0,9%, Glucose 5% ou Lact. Ringer	Diluir em 100mL ou 200mL (Conc.= 0,25 - 5 mg/mL)	30-60 min	IM (glúteo)	-	24h à TA;	- Crianças < 3 meses : Apenas por perfusão; Pode apresentar coloração amarela; Armazenamento: T < 25°C ao abrigo da luz;
AMOXICILINA 1000MG + AC. CLAVULANICO 200MG (Fresenius Kabi)	Água p.p.i.	20 mL	Água p.p.i.	20 mL	-	-	Lentamente (3-4 min)	NaCl 0,9%	Diluir em 100mL	30-40 min	-	15 min à TA;	60 min (intervalo máximo entre reconstituição e fim da perfusão)	- Crianças < 3 meses : Apenas por perfusão; Pode apresentar coloração amarela; Armazenamento: T < 25°C ao abrigo da luz;
AMOXICILINA 2000MG + AC. CLAVULANICO 200MG (Betamox-Atral)	-	-	Água p.p.i.	20 mL	-	-	Lentamente (3-4 min)	NaCl 0,9% Lact. Ringer	Diluir em 100mL	30-60 min 30-40 min	-	15 min à TA; Administrar imediatamente	60 min;	Pode apresentar coloração amarela; Armazenamento: T < 25°C ao abrigo da luz;
AMPICILINA 500 MG Labsfal	Água p.p.i. NaCl 0,9%	20 mL	Água p.p.i.	5 mL	Água p.p.i. Lidocaina 0,5%	2 mL	Lentamente (10-15 min)	NaCl 0,9% Lact. Ringer	Diluir em 100mL	30-60 min	IM (glúteo)	Uso imediato; 60 min	Uso imediato;	Inutilizar soluções turvas; Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;
AZITROMicina 500 mg Fresenius Kabi	-	-	Água p.p.i.	4,8 mL	-	-	-	NaCl 0,9% ou 0,45%, Glucose 5%	Diluir em 250mL (C: 2 mg/mL) Diluir em 500mL (C: 1 mg/mL)	≥ 60 min	-	24h a T < 30 °C	24h à T < 30 °C; 72 h no frio; 7 dias no frio;	Armazenamento: TA; 1mg/mL – 3h 2mg/mL – 2h Em dificuldade de dissolução: colocar alguns minutos em água morna; As soluções após diluição devem ser armazenadas ao abrigo da luz; Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;
CefazOLina 1000 mg Labsfal	Água p.p.i.	10 mL	Água p.p.i.	4 mL	Água p.p.i. Lidocaina 0,5%	4 mL	Lentamente (3-5 min)	NaCl 0,9% Lact. Ringer Glucose 5% ou 10%	Diluir em 50-100mL	15-60 min	IM (glúteo)	24h à TA; 72h entre 2º C a 8ºC;	12h à 25 °C 96h no frio;	As soluções após diluição devem ser armazenadas ao abrigo da luz; Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;
cefOTAXima 1000 mg Labsfal	Água p.p.i.	4 mL	Água p.p.i.	4 mL	Água p.p.i. Lidocaina 1%	4 mL	Lentamente (3-5 min)	NaCl 0,9% Glucose 5%	Diluir em 40-100mL	20-60 min	IM (glúteo)	24h à TA; 24h no frio;	Uso imediato;	pH=4,5-6,5, não misturar com NaHCO ₃ ; Pode apresentar coloração amarela; Armazenamento: TA e ao abrigo da luz e humidade;
CefOXITina 1000 mg Labsfal	Água p.p.i.	10 mL	-	-	Água p.p.i. Lidocaina 0,5% ou 1%	2 mL	Lentamente (3-5 min)	NaCl 0,9% Glucose 5%	Diluir em 50-100mL	15-60 min	IM	24h à TA;	Uso imediato;	Armazenamento: T < 25°C;
cefTAZIDima 1000 mg Labsfal	Água p.p.i.	10 mL	Água p.p.i.	10 mL	Água p.p.i. Lidocaina 0,5% ou 1%	3 mL	Lentamente (3-5 min)	NaCl 0,9%, Glucose 5% ou 10% Sol. Ringer, Lact. Ringer	Diluir em 50-100mL	15 – 60 min	IM (glúteo e lateral coxa)	LABESFAL: 6h à TA/12h no frio; HIKMA: uso imediato;	Uso imediato;	Na reconstituição pode ocorrer libertação de pequenas bolhas de CO ₂ ; Armazenamento: T < 25°C e ao abrigo da luz;
cefTRIAxona 1000 mg IV Fresenius Kabi	Água p.p.i.	10 mL	-	-	Lidocaina 1%	3,5 mL	Lentamente (3-5 min)	NaCl 0,9% Glucose 5%	Diluir em 50-100mL	≥ 30 min adultos;	IM (glúteo)	6h à TA; 24h no frio;	Uso imediato;	Pode apresentar coloração amarela âmbar; Não usar soluções com Ca na diluição;

MEDICAMENTO (Substância ativa-S.A.)	RECONSTITUIÇÃO						ADMINISTRAÇÃO					ESTABILIDADE		OBSERVAÇÕES
	I.V. DIRETA		PERFUSÃO		I.M.		I.V. DIRETA	PERFUSÃO		OUTRAS	APÓS RECONSTITUIÇÃO	APÓS DILUIÇÃO		
	SOLV.	VOL.	SOLV.	VOL.	SOLV.	VOL.		SOLVENTE	VOLUME DE DILUIÇÃO				TEMPO	
										Recém-nascidos ≥ 60 min			Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;	
CIPROfloxacina 200 mg/100 ml Quinox – Labesfal	-	-	-	-	-	-	-	NaCl 0,9%, Sol. Ringer, Glucose 5% ou 10%	-	30-60 min*	-	-	pH=3,9-4,5. Não colocar no frigorífico; Não utilizar em caso de turvação após diluição; Armazenamento: TA e ao abrigo da luz (mantem-se 3 dias à luz natural); *30 min ciprofloxacina de 200mg e 60 min ciprofloxacina 400mg e quando administrada em crianças (independente da dosagem); Armazenamento: T < 25°C; Baixas temperaturas podem favorecer a formação de cristais que podem ser dissolvidos ao esquentar as ampolas em banho maria ou ao agitar entre as mãos;	
CLINDamicina 600 mg/4 mL Clincina – Labesfal	-	-	-	-	-	-	-	NaCl 0,9% Glucose 5% Lact. Ringer	Diluir em 50 - 100mL	30-60 min 10-60 min	IM (glúteo)	16 dias à TA; 32 dias no frio; 8 semanas em congelamento;		
DAPTOMicina 350 mg Po sol inj Fr IV Normon	NaCl 0,9%;	7 mL;	NaCl 0,9%;	7 mL;	-	-	2 min	NaCl 0,9%;	50 mL	30 – 60 min	12h a 25 °C; 48h em frio;	12h a 25 °C; 24h em frio	Injetar lentamente o solvente para reconstituição; Conservar no frio;	
Eritromicina 1000 mg Eritrocel - Labesfal	-	-	Água p.p.i	20 mL	-	-	-	NaCl 0,9%; Lact Ringer	Diluir em mínimo de 100 mL	-	2 dias ao frio; 24h à TA	12h em TA	Conservar a temperatura inferior a 25°C	
ERTApemem 1000 mg Invanz MSD	-	-	Água p.p.i; NaCl 0,9%	10 mL	-	-	-	NaCl 0,9%;	Diluir em 50 mL	30 min	-	6h a TA; 24h no frio;	Não congelar; Utilizar as soluções num prazo de até 4 horas ao retirá-las do frio;	
Fluconazol 2 mg/ml Fresenius Kabi	-	-	-	-	-	-	-	NaCl 0,9%; Solução de Ringer; Lact de Ringer;	-	10ml/min	-	24h a TA	Não congelar; Armazenamento em TA; Desprezar soluções com partículas ou turvas;	
geNTAMICina 80 mg/2 mL Labesfal	-	-	-	-	-	-	Lentamente (2-3 min)	NaCl 0,9% Glucose 5%	Diluir em 50-200mL	30 min-2h	IM (glúteo)	24h à TA;	Eleição da via IM Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;	
LEVofloxacina 5 mg/mL Fresenius Kabi	-	-	-	-	-	-	-	NaCl 0,9%; Glucose 5%;	-	30-60 min	-	3h após perfuração da tampa de borraça	pH=4,8. Não misturar com soluções alcalinas (NaHCO ₃); Não é necessário proteger da luz durante a perfusão; Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;	
Linezolid 600 mg/300 mL Fresenius Kabi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30 min-2h	-	Uso imediato;	Após término da administração, irrigar o acesso com NaCl 0,9%, Glucose 5%;	

MEDICAMENTO (Substância ativa-S.A.)	RECONSTITUIÇÃO						ADMINISTRAÇÃO					ESTABILIDADE		OBSERVAÇÕES
	I.V. DIRETA		PERFUSÃO		I.M.		I.V. DIRETA	PERFUSÃO		OUTRAS	APÓS RECONSTITUIÇÃO	APÓS DILUIÇÃO		
	SOLV.	VOL.	SOLV.	VOL.	SOLV.	VOL.		SOLVENTE	VOLUME DE DILUIÇÃO				TEMPO	
														Armazenamento: TA e ao abrigo da luz; Compatível com soro de glicose 5%, Lact. Ringer e NaCl 0,9%
MEROpenem 500 mg Fresenius Kabi	Água p.p.i	10 mL	NaCl 0,9%; Glucose 5%		-	-	Lentamente (5 min)	NaCl 0,9% Glucose 5%	Diluir em 25 – 500 mL	15 – 30 min	-	Para bólus 3h a TA ou 12h no frio	Para perfusão: 6h a TA; 24h em frio;	Não congelar; Conservar em TA; pH (após reconst. com água) =7,7; Não administrar formulação IM por via IV Armazenamento: TA;
MEROpenem 1000 mg Fresenius Kabi	Água p.p.i.	20 mL	-	-	CaCO ₃	2 mL	Lentamente (5 min)	NaCl 0,9% Glucose 5% ou 10%	Diluir em 50-200mL	15-30 min	IM (glúteo)	(IV) 8h à TA e 48h no frio; (IM) 1h à TA e 4h no frio;	(NaCl) 10h TA, 48h frio; (Glucose) 2h TA, 8h frio;	
Metronidazol 5 mg/mL Labesfal	-	-			-	-	-	-	-	5 mL/min (20 – 40 min)	-	-	-	Conservar ao abrigo da luz; Diluição não obrigatória, mas o fármaco pode apenas ser misturado com NaCl 0,9%, solução de glucose ou Ringer; Se não for utilizada de imediato, não ultrapassar o período de 24h a frio, a menos que se tenha realizado reconstituição e diluição em condições assépticas;
MICAfungina 100 mg Mycamine – Astellas pharma	-	-	NaCl 0,9%; Glucose 5%;	5 mL	-	-	-	NaCl 0,9%; Glucose 5%;	100 mL	60 min	-	48h a 25 °C	96h a 25 °C	Após reconstituição, NÃO AGITAR, apenas girar o frasco suavemente; NÃO AGITAR o saco de perfusão; O saco de perfusão deve ser colocado em um saco opaco de forma a proteger da luz;
PIPERACILINA 4000 mg + TAZOBACTAM 500 mg Fresenius Kabi	Água p.p.i. NaCl 0,9%	20 mL	-	-	Água p.p.i. Lidocaina 0,5%	4 mL	Lentamente (3-5 min)	NaCl 0,9% Glucose 5%	Diluir em 50-150mL	20-30 min	IM (glúteo)	24h à TA; 48h no frio;	24h à TA; 48h no frio;	Não misturar com soluções alcalinas (NaHCO ₃); Armazenamento: TA; A reconstituição total normalmente decorre dentro de 5 – 10 min
Sulfametoxazol 400 mg/5 ml + Trimetoprim 80 mg/5 ml Cotrimoxazol - teva	-	-			-	-		Glucose 5%; Glucose 10%; Solução de Ringer; NaCl 0,9%	1 ampola (5 mL) – diluir em 125mL; 2 ampolas (10mL) – diluir em 250 mL; 3 ampolas (15mL) – diluir em 500 mL	Até 90 min	-	-	6h em 500 mL de NaCl 0,9%; 14h em 500 mL de glucose	Não é necessário quaisquer precauções especiais de conservação.
Tigeciclina 50 mg Mylan	-	-	NaCl 0,9%; Glucose 5%; Lact. Ringer	5,3 mL	-	-		NaCl 0,9%; Glucose 5%;	100mL	30 - 60 min	-	Para conservação, transferir imediatamente a solução reconstituída para o saco de administração	48h a frio	A solução reconstituída deve ter coloração amarelo-alaranjada, caso contrário deverá ser rejeitada; Conservar em temperatura inferior à 25 °C
VANCOMicina 500 mg Hikma	-	-	Água p.p.i	10 mL	-	-		NaCl 0,9% Glucose 5	Diluir em 100 – 200mL	60 min	Oral (diluir 500mg em 10mL Retirar	48h a TA ou frio	48h a TA ou frio	Solução reconstituída à pH 2.5-4.5; Após a diluição, a solução apresenta-se incolor, límpida e ligeiramente amarelada

MEDICAMENTO (Substância ativa-S.A.)	RECONSTITUIÇÃO						ADMINISTRAÇÃO					ESTABILIDADE		OBSERVAÇÕES
	I.V. DIRETA		PERFUSÃO		I.M.		I.V. DIRETA	SOLVENTE	PERFUSÃO		OUTRAS	APÓS RECONSTITUIÇÃO	APÓS DILUIÇÃO	
	SOLV.	VOL.	SOLV.	VOL.	SOLV.	VOL.								
VANComicina 1000 mg Hikma	-	-	Água p.p.i.	20 mL	-	-	-	NaCl 0.9% Glucose 5%	Diluir em 200 – 400mL	60 min	Oral (250mg = 5mL) (diluir 30mL água ppi)	para o saco de administração		Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;
Voriconazol 200 mg Hikma	-	-	Água p.p.i; NaCl 0.9%	19 mL	-	-	-	NaCl 0.9%; Glucose 5%;	40 - 400mL	1 – 3h (velocidade de 3mg/kg)	-	36h em frio;	3h a TA; 36h em frio;	pH (após reconst. com água)>2,8-4,5; pode originar irritação ou necrose; Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;
														Armazenamento: TA e ao abrigo da luz;

LEGENDA:

- ✓ T = Temperatura; TA = Temperatura ambiente;
- ✓ C = Concentração; VOL = Volume; SOLV = Solvente;
- ✓ IM = Intramuscular;

SERVIÇOS FARMACÉUTICOS
Porto, Julho 2025

A presente tabela serve de auxílio na preparação e administração de injetáveis de alto risco, no entanto a responsabilidade na administração de cada fármaco é da alçada do enfermeiro que a executa, pelo que este deve sempre consultar a documentação mais adequada e atualizada.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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