



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Patrícia Gomes da Silva

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Patrícia Gomes da Silva

Farmácia do Castelo

março de 2025 a junho de 2025

**Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga - Hospital de São
Sebastião**

julho de 2025 a agosto de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Saraiva
Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Márcia Loureiro
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Xavier Ribeiro

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, 30 de setembro de 2025

Patrícia Gomes da Silva

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culmina com um estágio curricular ao longo de seis meses, sendo este constituído pelas componentes de farmácia comunitária e farmácia hospitalar, com o objetivo de adquirir e aplicar conhecimentos teóricos na prática farmacêutica. Desta forma, o presente relatório descreve a contextualização de ambas as partes do estágio, bem como as atividades desenvolvidas e conhecimentos e capacidades adquiridas em cada uma delas.

No âmbito de farmácia comunitária, estagiei na Farmácia do Castelo, em Santa Maria da Feira, de 3 de março a 30 de junho. Ao longo destes 4 meses, a prática farmacêutica centrou-se no atendimento ao utente, dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico. Além disso, várias atividades foram desenvolvidas, no entanto, destaco o esclarecimento na utilização de anel vaginal como método contraceptivo, o aconselhamento para reação alérgica solar e o aconselhamento de suplemento alimentar para infeção urinária, atividades descritas detalhadamente. Ainda em farmácia comunitária, foi desenvolvido um tema que aborda a utilização de medicamentos psicotrópicos (bupropiom + naltrexona e lisdexanfetamina) para a perda de peso, um tema atual com um impacto crescente, tendo em conta o aumento da prevalência do excesso de peso e obesidade em Portugal e no mundo.

Numa segunda fase, de 1 de julho a 31 de agosto, realizei o estágio nos serviços farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga. Neste contexto, o papel do farmacêutico foca-se na dispensa de medicamentos para internamento e ambulatório, preparação de manipulados, validação de prescrições, entre outros. As minhas intervenções mais relevantes incluíram a introdução de um veículo industrial (SyrSpend®) com adaptação da formulação e ficha técnica de preparação de suspensão oral de pirazinamida, o tratamento de intoxicação por metotrexato e a gestão de pneumonite como reação adversa ao Pembrolizumab. O uso de Tofacitinib na sarcoidose é um tema que demonstra a utilização de um medicamento em *off-label* numa doença idiopática rara, que exemplifica situações com as quais o farmacêutico hospitalar se depara e desenvolve.

O estágio, nas suas duas componentes, foi essencial para aprofundar o conhecimento teórico e desenvolver competências práticas.

Agradecimentos

Concluídos estes 5 anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, resta-me agradecer a todos os que tornaram possível este capítulo da minha vida e me apoiaram do início ao fim, sempre contribuindo para o meu sucesso académico e pessoal e ajudando a ultrapassar obstáculos e incertezas.

Em primeiro lugar um agradecimento à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, local que se tornou uma segunda casa ao longo destes anos. A todos os docentes pelo conhecimento transmitido e, em especial, à Professora Doutora Lucília Saraiva por toda a disponibilidade, acompanhamento e ajuda ao longo da escrita deste relatório.

Ao Dr. Xavier Ribeiro, pelo acolhimento e pela oportunidade de aprofundar o meu conhecimento nas diversas áreas da Farmácia Comunitária. A toda a equipa da Farmácia do Castelo pela excelente integração que me fez sentir parte do grupo desde o primeiro dia, por toda a ajuda, apoio e amizades criadas. Em especial ao Dr. Henrique e Dr. Gabriel por toda a paciência, confiança nas minhas capacidades e me encorajarem a evoluir a nível profissional e pessoal. Agradeço a todos, em especial, pelo acompanhamento contínuo e pela partilha de conhecimento, que foram essenciais para o meu crescimento profissional durante este estágio.

À Dra. Márcia Loureiro, pela oportunidade de conhecer o papel do farmacêutico a nível hospitalar. Um agradecimento especial à Dra. Anabela Almeida, Dra. Diana Marques e Dra. Mariana Quaresma pelo acolhimento e integração na equipa, acompanhamento ao longo dos dois meses e pela confiança nas minhas capacidades.

À minha família, por me ter dado a oportunidade de continuar os estudos, por me ajudarem a alcançar os meus objetivos e por todo o esforço em tornar isto possível. Por terem estado lá em todos os momentos, seja a festejar todas as pequenas conquistas ou a dar força para ultrapassar obstáculos no caminho.

Ao Henrique, por me motivar sempre a crescer a nível pessoal e profissional, por me apoiar sempre, acreditar nas minhas capacidades e incentivar a chegar longe. Tens sido incansável e um obrigado não chega.

À Jéssica, pela nossa amizade, pelo companheirismo, por todas as aventuras juntas e desafios ultrapassados. Foi bonito poder partilhar esta jornada e capítulo de vida contigo, sempre apoiando uma à outra. Sem ti não seria tão fácil, nem teria a mesma piada.

Índice geral

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

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Esclarecimento na utilização de anel vaginal como método contraceptivo.....	4
Atividade 2: Aconselhamento para reação alérgica solar	6
Atividade 3: Aconselhamento de suplemento alimentar para infeção urinária.....	7

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular.....	10
2-Cronograma e sua explicação	11
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Introdução de um veículo industrial (SyrSpend®) com adaptação da formulação e ficha técnica de preparação de suspensão oral de pirazinamida	13
Atividade 2: Tratamento de intoxicação por metotrexato	15
Atividade 3: Gestão de pneumonite como reação adversa ao Pembrolizumab.....	17

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A utilização de medicamentos psicotrópicos (bupropiom + naltrexona e lisdexanfetamina) para a perda de peso.....	19
Tema 2 – Tofacitinib na sarcoidose: o potencial terapêutico de um inibidor da JAK em contexto <i>off-label</i>	29
Conclusão global	36
Bibliografia	37
Anexos.....	43

Índice de Figuras

Figura 1 - Prevalência de excesso de peso e obesidade na população residente em Portugal com 18 ou mais anos, em 2022, segundo o Instituto Nacional de Estatística	19
Figura 2 - Mecanismo de ação de bupropiom com naltrexona na perda de peso	24
Figura 3 - Conversão da lisdexanfetamina em dexanfetamina quando administrada por via oral.....	26
Figura 4 - Mecanismo de ação do Tofacitinib na via de sinalização JAK-STAT.....	31
Figura 5 - Comunicação celular entre linfócitos T e macrófagos	32

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia do Castelo	2
Tabela 2 - Composição do suplemento alimentar UriCandi®	8
Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na ULSEDEV	11
Tabela 4 - Classificação de acordo com o Índice de Massa Corporal, segundo a OMS	20
Tabela 5 - Posologia de Mysimba® segundo RCM	24

Índice de Anexos

Anexo 1 - Tabela de compatibilidade de SyrSpend® SF com substâncias ativas	43
Anexo 2 - Ficha técnica de preparação de suspensão oral de pirazinamida 10%	44
Anexo 3 - Algoritmo de tratamento sugerido de acordo com o grau de severidade da pneumonite, segundo as diretrizes da <i>American Society of Clinical Oncology</i>	46
Anexo 4 - Lista de verificação para o prescritor para tratamento com Mysimba®	47
Anexo 5 - Linhas de tratamento recomendadas pela <i>European Respiratory Society Guideline</i> para a sarcoidose pulmonar	48

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

α -MSH – Hormona estimulante de melanócitos alfa

GLP-1 – Péptido-1 semelhante ao glucagom

JAK – Janus cinase

IL – Interleucinas

IMC – Índice de Massa Corporal

INF- γ – Interferão gama

MC4-R – Recetor 4 da melanocortina

OMS – Organização Mundial de Saúde

PD-1 – Proteína de morte celular programada 1

PD-L1 – Ligando de morte programada 1

PD-L2 – Ligando de morte programada 2

PHDA – Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

POMC – Pro-opiomelanocortina

RCM – Resumo das Características do Medicamento

STAT – Transdutores de sinal e ativadores de transcrição

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

ULSEDV – Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

A componente de farmácia comunitária do estágio curricular foi realizada na Farmácia do Castelo, entre o período de 3 de março a 30 de junho de 2025.

A Farmácia do Castelo localiza-se na Rua Professor Egas Moniz, número 17, em Santa Maria da Feira. Tendo em conta a sua localização central, bem como a proximidade à Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga e Unidade de Saúde Familiar Terras de Santa Maria, os utentes apresentam um perfil heterogéneo, desde residentes a utentes pontuais.

O horário de funcionamento da farmácia é das 08:30H às 21:30H de segunda a sábado, sendo que aos domingos e feriados é das 09:00H às 21:00H. Além disso, certos dias realiza serviço noturno, encontrando-se 24 horas aberta, de acordo com o estabelecido e acordado pelas várias farmácias do concelho de Santa Maria da Feira.

A equipa da Farmácia do Castelo é constituída por 18 elementos, incluindo o diretor técnico, Dr. Xavier Ribeiro, dois farmacêuticos adjuntos, Dra. Lisete Oliveira e Dr. Henrique Araújo, aos quais acrescem 4 farmacêuticos, 8 técnicos de farmácia, 2 técnicos auxiliares de farmácia e 1 auxiliar de limpeza. Cada elemento apresenta funções específicas e é responsável por diferentes secções da farmácia. O Dr. Xavier Ribeiro orientou e monitorizou o meu estágio, coordenando com toda a equipa, de forma a maximizar o potencial de aprendizagem em cada função e área da farmácia.

As instalações, com uma área total de 260m², contam com 6 balcões no espaço de atendimento ao público, o gabinete de direção técnica, 3 gabinetes de atendimento personalizado ao utente, laboratório, armazém, zona de receção de encomendas e instalações sanitárias. O seu espaço amplo e moderno, assim como a possibilidade de atendimento através do *farmadrive*, permite o fácil acesso a todo o tipo de utentes e contribui para a eficiência do atendimento.

Entre os vários serviços prestados por toda a equipa, destaca-se a medição de pressão arterial e parâmetros bioquímicos, administração de vacinas e injetáveis, assim como dispõem de consultas de nutrição e de podologia.

2-Cronograma e sua explicação

As principais atividades desenvolvidas ao longo dos 4 meses de estágio na Farmácia do Castelo constam na tabela 1.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na Farmácia do Castelo.

	Março	Abril	Maio	Junho
Receção de encomendas	X	X	X	X
Armazenamento e Reposição de stock	X	X	X	X
Etiquetagem e Organização de produtos	X	X	X	X
Devolução de produtos	X	X	X	X
Controlo de prazos de validade			X	X
Observação de atendimentos	X			
Atendimento com supervisão	X			
Atendimento autónomo		X	X	X
Preparações extemporâneas	X	X	X	X
Medição de parâmetros bioquímicos e pressão arterial		X	X	X
Verificação de receituário		X	X	X
Processamento de faturação				X
Participação em formações	X	X	X	X

Após o reconhecimento da farmácia, permitindo já ter algum conhecimento acerca da organização e o funcionamento da mesma, iniciei atividades de *backoffice*. Comecei pela receção de encomendas, atividade que realizei ao longo de todo o período de estágio.

Duas vezes por dia são realizadas as encomendas diárias, que são geradas automaticamente pelo sistema informático, conforme o *stock* mínimo e máximo ajustado à rotação de cada produto. Existem também encomendas manuais realizadas durante o atendimento, quando o produto pedido pelo utente não está disponível. Quando a encomenda é entregue à farmácia, esta é conferida, comparando com a informação que consta na respetiva fatura ou guia de remessa. À medida que esta é inserida no sistema informático, verifica-se a integridade das embalagens, as quantidades, os prazos de validade, o preço de venda à farmácia e o preço de venda ao público, sendo que este pode

ter de ser calculado ou confirmado com o preço definido pelo Infarmed. Depois de a encomenda se encontrar inserida e conferida, os produtos são, caso necessário, etiquetados e armazenados no respetivo local nas condições adequadas. Neste contexto, é dada prioridade à receção de encomendas de produtos de frio (2° a 8°C), a fim de salvaguardar a integridade da cadeia de frio e assegurar que a temperatura de conservação recomendada é estritamente mantida.

Quando ocorrem erros na encomenda ou na faturação, procede-se à devolução dos produtos ao respetivo fornecedor. Da mesma forma, o controlo de prazos de validade é feito com o intuito de sinalizar os produtos com data de validade próxima (igual ou inferior a 3 meses) e proceder à devolução dos mesmos ao fornecedor.

Começando pela observação de atendimentos e passando pelo atendimento com supervisão, a partir do mês de abril, pude executar atendimentos de forma autónoma. Desde a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, não sujeitos a receita médica e dispositivos médicos, verificação de possíveis interações, promoção da adesão à terapêutica, aconselhamentos de dermofarmácia, cosmética e suplementação, entre outros, cada atendimento é personalizado às necessidades do utente.

Ao longo dos diversos atendimentos também eram realizadas atividades como a manipulação de preparações extemporâneas, medição de pressão arterial e medição de parâmetros bioquímicos, incluindo glicémia capilar, colesterol total e triglicerídeos, realizadas em gabinetes de apoio ao utente para maior conforto e privacidade.

A verificação do receituário, quer de receitas materializadas quer de receitas desmaterializadas, é realizada de forma a confirmar que os medicamentos sujeitos a receita médica comparticipados pelo Serviço Nacional de Saúde foram dispensados de acordo com as especificações do prescritor. Esta verificação é feita aquando da dispensa do medicamento e posteriormente conferida pela farmacêutica adjunta responsável pela conferência do receituário.

Durante o estágio na Farmácia do Castelo, pude ainda assistir a diversas formações de produtos de venda livre, principalmente de dermofarmácia e cosmética, que contribuíram para a aprendizagem constante, prática e aprofundada e desenvolvimento de competências de aconselhamento.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Esclarecimento na utilização de anel vaginal como método contraceptivo

Contextualização

Durante o meu estágio na Farmácia do Castelo, uma utente abordou os farmacêuticos revelando preocupação, uma vez que se apercebeu da ausência do seu anel vaginal, que possivelmente saiu de forma acidental durante a prática de exercício físico. Esta questionou-nos se haveria possibilidade de uma gravidez e de que forma deveria proceder, tendo em conta a fase do ciclo em que se encontrava e o período de tempo que ficou sem o anel contraceptivo colocado.

Desenvolvimento

Os anticoncecionais têm como objetivo reduzir a probabilidade de uma mulher ter uma gravidez não planeada. Para tal, existem vários métodos contraceptivos, definitivos ou reversíveis, sendo que nenhum garante uma eficácia de 100%. Com a ajuda de um profissional de saúde, deve ser selecionado o método que for mais adequado para a mulher, de acordo com a sua idade, estilo de vida, características da menstruação, entre outros fatores, assegurando a adesão ao mesmo de forma a garantir a eficácia que prometem. Desta forma, na escolha do anticoncepcional, devem ser consideradas as preferências e necessidades da paciente, tomando uma decisão consciente e personalizada. ^[1]

Entre os métodos contraceptivos reversíveis hormonais combinados encontra-se o anel vaginal. Este é constituído por duas hormonas, etinilestradiol e etonogestrel, um estrogénio e um progestagénio, respetivamente. Estas são libertadas diariamente para a corrente sanguínea através da vagina, pelo que, em conjunto, inibem a ovulação e aumentam a espessura do muco cervical de forma a dificultar a passagem de espermatozoides para o útero. ^{[1][2]}

Apresentando uma maior biodisponibilidade, deixa de haver necessidade de administrar uma carga hormonal tão elevada, pelo que são constituídos por doses inferiores em comparação com as pílulas orais convencionais e, conseqüentemente, refletem-se em menos efeitos adversos associados. O anel vaginal apenas é colocado uma vez por mês, o que se torna uma vantagem em casos que o compromisso diário ou semanal é um problema para a adesão ao contraceptivo. O seu formato em anel, textura suave e flexibilidade permitem uma aplicação fácil, sendo cómodo e discreto no quotidiano. Outra

vantagem reside no facto de a sua eficácia não ser influenciada por vómitos, diarreia ou doenças gastrointestinais que reduzam a absorção. ^{[2][3]}

O anel deve ser inserido pela própria mulher, no primeiro dia do ciclo menstrual, caso seja a primeira utilização, e permanecer de forma contínua na vagina durante 3 semanas. É recomendado que as mulheres vão confirmando a presença do anel na vagina durante o período de utilização do mesmo, de forma a assegurar que não houve uma expelição acidental que possa comprometer a eficácia do método. Ao fim de 3 semanas de uso, no mesmo dia da semana em que foi inserido, o anel deve ser retirado. Após uma semana sem o anel, um novo anel deve ser introduzido. Durante a semana sem o anel, ocorrerá a hemorragia de privação. ^{[2][4][5]}

Caso o anel seja expelido acidentalmente e se encontre fora da vagina até 3 horas, a sua eficácia não fica comprometida, logo, este deve ser lavado com água tépida e reintroduzido imediatamente. No entanto, se este estiver mais de 3 horas fora da vagina, o modo de proceder dependerá da semana de utilização em que se encontra. Caso ocorra durante a primeira ou segunda semana de utilização, o anel deve ser reinserido assim que possível e é aconselhada a utilização adicional de um método de barreira durante 7 dias após a reintrodução, uma vez que é provável uma redução na eficácia contraceptiva. Todavia, se a expelição ocorreu durante a terceira semana de utilização, o anel deve ser rejeitado e pode-se proceder de duas formas: inserir um novo anel e iniciar o ciclo de 3 semanas a partir desse momento; ou inserir um novo anel após 7 dias da remoção ou expelição do anterior, ocorrendo hemorragia de privação no intervalo. Contudo, neste caso, a eficácia contraceptiva também pode estar reduzida e, não sabendo com rigor o tempo em que o anel esteve ausente, pode-se considerar uma possível gravidez, pelo que é necessário realizar teste antes da inserção de um novo anel. Devido à desregulação hormonal, poderão também ocorrer hemorragias e sangramentos. ^{[4][5]}

Conclusão

Esta situação salientou o papel do farmacêutico como prestador de cuidados de saúde primários e que, apesar da utilização frequente de métodos contraceptivos, surgem sempre dúvidas e situações inesperadas. Destaca também a confiança dos utentes no profissional de saúde e na farmácia quando se deparam com situações imprevistas e questões. O aconselhamento e a correta orientação prestada pelo farmacêutico, baseada no que se encontra descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM),

previne falhas na contraceção e possíveis gravidezes não planeadas, permitindo também tranquilizar os utentes. Além de permitir uma aprendizagem aprofundada sobre os diferentes métodos contraceptivos e saber onde ir procurar informação concisa quando questionados, esta atividade permitiu melhorar a comunicação com o utente e saber como transmitir corretamente a informação.

Atividade 2: Aconselhamento para reação alérgica solar

Contextualização

Uma utente, durante férias nos trópicos, desenvolveu uma reação alérgica cutânea ao sol, mesmo com a utilização de proteção solar com fator de proteção elevado e a evitar a exposição solar nas horas de maior intensidade, pelo que recorreu à farmácia para pedir aconselhamento.

Desenvolvimento

A erupção polimorfa solar, vulgarmente designada de alergia ao sol, é um tipo de dermatite solar caracterizado por uma fotossensibilidade que desencadeia uma reação no sistema imunológico. Apesar da etiologia desconhecida, hipóteses indicam que se trata de uma reação de hipersensibilidade tardia a um antigénio endógeno expresso após a exposição solar, principalmente à radiação UV-A. ^{[6][7]}

As lesões cutâneas podem aparecer horas ou dias após uma exposição solar intensa e tendem a diminuir se a exposição for evitada. Apresentando uma morfologia variável, as lesões caracterizam-se pelo eritema e prurido associado. Estas podem incluir pápulas, lesões pápulo-vesiculares e placas eritematosas. ^{[6][7]}

O tratamento principal consiste em evitar a exposição solar intensa e na utilização de um protetor solar apropriado ao tipo de pele reativa e com um fator de proteção elevado. ^[6] Foi aconselhado um gel de limpeza próprio para peles sensíveis e reativas com surfactantes suaves, niacinamida, um ingrediente anti-inflamatório e apaziguante, pantenol, agente reparador e apaziguante, e água termal, de forma a higienizar as áreas afetadas sem exacerbar a irritação. ^[8] Como cuidado hidratante para uma pele sensível com tendência a alergias, foi recomendado um creme com neurosensina, um ingrediente que acalma o desconforto cutâneo, reduz a vermelhidão, hidrata e repara a barreira da pele. ^[8] Por via oral, foi aconselhada a toma de um anti-histamínico, cetirizina, pela sua ação antipruriginosa. ^{[6][9]}

Conclusão

A identificação e avaliação do problema, assim como o aconselhamento em dermofarmácia e orientações não farmacológicas são funções que ilustram o papel complexo do farmacêutico na saúde pública. Desde o reconhecimento de sintomas por parte do farmacêutico à tomada de decisão para uma abordagem terapêutica integrada e personalizada, que inclui a prevenção, higiene, cuidado tópico e tratamento sistémico, sempre centrado no utente com foco nas suas manifestações e necessidades.

Esta atividade demonstrou de forma evidente como o conhecimento sobre patologias, mecanismos de ação e ingredientes ativos se interligam e a utilidade dos mesmos no momento do aconselhamento farmacêutico.

Atividade 3: Aconselhamento de suplemento alimentar para infeção urinária

Contextualização

As infeções urinárias, mais frequentes em mulheres, constituem uma das infeções mais comuns e com as quais mais se contacta no âmbito da farmácia comunitária. Quer pela sua frequência ou recorrência, muitas mulheres optam por tomar suplementos alimentares recomendados pelo seu médico ou farmacêutico de forma a prevenir a ocorrência destas.

Desenvolvimento

As infeções do trato urinário podem envolver os rins (pielonefrite), a bexiga (cistite) ou a uretra (uretrite). Geralmente são de origem bacteriana, causadas por *Escherichia coli*, embora também possam ocorrer infeções fúngicas. Afetam sobretudo as mulheres, estando uma maior incidência associada a mulheres sexualmente ativas, na menopausa ou com diabetes *mellitus*. ^{[10][11]}

Os sintomas consistem em ardor ou dor ao urinar, polaquiúria, alterações na cor e cheiro da urina, presença de sangue na urina, dor lombar, entre outros. Numa infeção urinária pontual, o diagnóstico, muitas vezes, é feito com base nos sintomas sem necessidade de exames laboratoriais. No entanto, quando se trata de episódios recorrentes, é importante analisar a urina de forma a perceber qual o microrganismo patogénico presente e qual a sua suscetibilidade aos vários antibióticos. Caso necessário, podem ainda ser realizadas outras técnicas de diagnóstico para uma análise mais pormenorizada. ^{[10][11]}

O tratamento consiste na toma de antibiótico, que pode ou não estar associado a anti-inflamatórios e analgésicos.^{[10][11]} No entanto, além da antibioterapia, pode também ser feita suplementação como terapia complementar, especialmente para a prevenção de recorrências ou para aliviar sintomas leves. Os suplementos alimentares à base de extratos de plantas são cada vez mais utilizados, uma vez que os seus compostos permitem obter efeitos antimicrobianos, anti-inflamatórios, antioxidantes e imunomoduladores, com um menor risco de efeitos adversos associados e sem contribuir para a resistência a antibióticos. Além disso, a percepção da sociedade de que produtos de origem natural são mais seguros e benéficos do que os seus análogos sintéticos, independentemente da falta de evidência científica que sustente tal informação, tem contribuído para a popularidade dos suplementos fitoterápicos, o que influencia a adesão terapêutica.^[12]

Na tabela 2 consta a composição de um suplemento alimentar completo, utilizado na prevenção e alívio de alterações urinárias e vaginais.^[13]

Tabela 2 – Composição do suplemento alimentar UriCandi®^[13].

Ingrediente	Dose diária	% VNR*
Extrato seco de Arando Vermelho	230 mg	ND**
Extrato seco de <i>Origanum Vulgare</i>	230 mg	ND**
Extrato seco de Uva Ursina	200 mg	ND**
Extrato seco de <i>Calendula Officinalis</i>	200 mg	ND**
Vitamina C	200 mg	250
Vitamina B7	100 mg	200

*VRN: Valor de referência do nutriente; **ND: não definido

O fruto de arando vermelho é rico em polifenóis, mais especificamente proantocianidinas do tipo A, que impedem que a *Escherichia coli* adira às células uroteliais e forme um biofilme. A presença de flavonoides, também pertencente à classe dos polifenóis, apresentam um mecanismo de destabilização da membrana bacteriana, inibição da síntese de ácidos nucleicos e interferências enzimáticas que lhe conferem características antimicrobianas. Além disso, compostos como antocianinas, ácidos fenólicos e triterpenoides contribuem para a ação do arando vermelho com efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antimicrobianos e imunomoduladores, justificando a sua utilização crescente em casos de infeções no trato urinário.^[12]

Das folhas de orégão, *Origanum Vulgare*, é possível extrair carvacrol, um monoterpene fenólico. Esta substância tem propriedades bactericidas através da destabilização da membrana externa de bactérias gram-negativas. ^{[12][14]}

A arbutina, extraída de folhas da Uva-ursina, é hidrolisada em hidroquinona em meio alcalino, apresentando efeitos antissépticos na urina. Por outro lado, também aumenta a diurese, facilitando a eliminação de bactérias. ^[12]

O extrato seco de *Calendula Officinalis* é constituído principalmente por triterpenoides, conhecidos pelo seu forte efeito anti-inflamatório. Todavia, os seus compostos também conferem efeitos antissépticos e antibacterianos. ^[15]

O ácido ascórbico ou vitamina C, fortalece o sistema imunitário e tem efeito antioxidante, ajudando no combate à infeção e evitando recorrências. Além disso, permite uma acidificação da urina, criando um ambiente menos favorável para o crescimento e sobrevivência de bactérias. ^[13]

A biotina ou vitamina B7, entre várias funções, é essencial para o crescimento e diferenciação celular, permitindo um epitélio forte e saudável, constituindo uma barreira física contra agentes patogénicos. ^[13]

Em suma, todos estes componentes atuam de forma sinérgica na redução da inflamação, normalização da mucosa, manutenção do pH, ação bactericida e antifúngica, além da prevenção de infeções urinárias, constituindo um suplemento completo para o equilíbrio do trato urinário e ginecológico. ^[13]

Conclusão

O farmacêutico comunitário, além da dispensa de medicamentos, também possui conhecimento aprofundado de fitoterapia e suplementação, de forma a complementar a terapêutica e atendendo às necessidades do utente. Ao dominar estes conhecimentos e acompanhar a evolução da área, o farmacêutico garante que o aconselhamento prestado é seguro, personalizado e eficaz. Esta atividade permitiu, entre outros, enriquecer os meus conhecimentos em fitoterapia.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

A Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga (ULSEDV) é constituída pelo Hospital de São Sebastião, Hospital de São Miguel, Hospital de São João da Madeira e Hospital Dr. Francisco Zagalo. Desta forma, abrange os concelhos de Santa Maria da Feira, Arouca, São João da Madeira, Oliveira de Azeméis, Vale de Cambra, Castelo de Paiva e Ovar, prestando cuidados de saúde a uma população de cerca de 330.000 habitantes. ^[16]

De 1 de julho a 31 de agosto de 2025, decorreu o estágio nos serviços farmacêuticos da ULSEDV, mais especificamente no Hospital de São Sebastião, localizado em Santa Maria da Feira. A Dra. Márcia Loureiro, diretora dos serviços farmacêuticos, ficou encarregue pela orientação e monitorização do estágio.

Localizado no 3º piso do Hospital de São Sebastião, os serviços farmacêuticos encontram-se abertos em dias úteis das 08:00H às 17:00H, sendo que das 16:00H às 23:00H existe um farmacêutico de serviço, que, após essa hora, continua contactável em caso de necessidade.

A equipa dos serviços farmacêuticos da ULSEDV é constituída pela diretora de serviço, farmacêuticos hospitalares especializados, farmacêuticos residentes, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, auxiliares de saúde e assistentes operacionais. Com funções e áreas de atuação distintas, toda a equipa contribui para o correto funcionamento dos serviços farmacêuticos, desde a aquisição, armazenamento e dispensa de medicamentos, preparação de manipulados, organização e manutenção da limpeza, entre outros.

2-Cronograma e sua explicação

Durante os 2 meses de estágio em farmácia hospitalar, foi possível participar em diversas atividades, passando pelos diferentes módulos que constituem os serviços farmacêuticos, de acordo com a informação descrita na tabela 3.

Tabela 3 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio na ULSEDEV.

	1 – 15 julho	16 – 31 julho	1 – 15 agosto	16 – 31 agosto
Reembalagem	X	X		
Manipulação não estéril	X			
Manipulação estéril	X		X	
Distribuição para cuidados primários	X			
Dispensa de psicotrópicos e estupefacientes		X	X	X
Dispensa de hemoderivados		X	X	X
Ambulatório		X	X	X
Hospital de Dia		X	X	X
Oncologia		X	X	X
Validação de prescrições		X	X	X

Os medicamentos são reembalados em dose unitária, de forma a reduzir erros na administração da medicação quando estes são distribuídos pelos diferentes serviços, evitar desperdícios e facilitar o trabalho de enfermeiros e auxiliares no momento da administração a cada doente. Cada embalagem unidose é devidamente rotulada com a identificação do fármaco, dose, forma farmacêutica em que este se encontra, data de validade e lote interno, permitindo gestão do stock e rastreabilidade do medicamento. Desta forma, antes da reembalagem, os medicamentos, ainda nas suas caixas originais, são inseridos numa tabela onde se importam informações relativas à substância ativa, forma farmacêutica, nome do medicamento, identificação do laboratório onde foi produzido, lote e prazo de validade da embalagem de origem, atribuição de lote interno e prazo de validade do medicamento em unidose, número de unidades esperadas, data de reembalagem, identificação do operador e verificação da conformidade realizada por um farmacêutico.

Foi-me permitida a observação de diversas preparações de medicamentos manipulados estéreis e não estéreis. Os manipulados não estéreis mais frequentemente preparados correspondem a colutórios para mucosites e formulações orais. Quanto aos manipulados estéreis, em câmara de fluxo laminar horizontal, observei a preparação de bolsas de nutrição parentérica para o serviço de neonatologia e a preparação de colírios, participando nos cálculos necessários e toda a preparação prévia à manipulação. Também me foi dada a oportunidade de assistir à preparação de medicamentos citotóxicos, atualmente realizada nas instalações da Atrys em acordo estabelecido com a ULSEDV, em câmara de fluxo laminar vertical.

Os serviços farmacêuticos da ULSEDV são também responsáveis pela distribuição de, principalmente, vacinas e anticoncepcionais para os centros de saúde abrangidos, de forma a que estes possam ceder aos seus utentes, garantindo segurança durante o transporte, conveniência e acessibilidade.

Durante grande parte do estágio, auxiliei na dispensa de psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados para os diferentes serviços do hospital, garantido a sua segurança e a conformidade com os protocolos internos, devido à regulamentação rigorosa destes fármacos.

A dispensa de medicamentos de ambulatório, permitiu-me contactar com vários utentes e medicamentos que normalmente não estão disponíveis nas farmácias comunitárias, mais especificamente anticorpos monoclonais, quimioterápicos orais e antirretrovirais, permitindo expandir conhecimentos e interagir com utentes.

A preparação da medicação do hospital de dia e de oncologia é também uma função da responsabilidade do farmacêutico hospitalar. Este deve confirmar o nome completo do utente, número de processo, fármaco prescrito, dose, frequência de administração e data da última administração. Confirmando todas as informações, os medicamentos são separados e identificados para o utente a que se destina.

Ao longo do período de estágio, foi também possível observar a validação das prescrições, tendo sempre em atenção as posologias prescritas e possíveis interações entre medicamentos. Após a validação feita pelos farmacêuticos, os medicamentos em unidose são então separados por cama ou utente e entregues aos respetivos serviços, de forma a garantir a correta administração.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Introdução de um veículo industrial (SyrSpend®) com adaptação da formulação e ficha técnica de preparação de suspensão oral de pirazinamida

Contextualização

A pirazinamida, um derivado da nicotinamida, é um fármaco antibacteriano especificamente utilizado no tratamento da tuberculose, em combinação com outros agentes antituberculosos. É um pró-fármaco, pelo que necessita de ser convertido no seu metabolito ativo, ácido pirazinóico, para exercer a sua função farmacológica. Esta conversão é feita pela enzima pirazinamidase, presente nas micobactérias. O ácido pirazinóico, por sua vez, destabiliza o metabolismo da membrana celular das micobactérias, assim como as funções de transporte, impedindo a sobrevivência dos bacilos de *Mycobacterium tuberculosis*. É de salientar que, para que a pirazinamida exerça a sua função bactericida, é necessário que se encontre em meio ácido.^{[17][18]}

Em Portugal, a pirazinamida apenas se encontra comercializada sob a forma farmacêutica de comprimidos, para adultos e crianças a partir dos 6 anos de idade.^[17] No entanto, para pacientes pediátricos com idade inferior a 6 anos ou pacientes com dificuldade de deglutição, surge a necessidade de formulações líquidas. Desta forma, nos serviços farmacêuticos da ULSEDV é preparado um manipulado de suspensão oral de pirazinamida a 10%, utilizada no tratamento da tuberculose a nível pediátrico.

Desenvolvimento

Segundo o Formulário Galénico Português, a fórmula para a suspensão oral de pirazinamida, é constituída pela substância ativa (pirazinamida), solução de ácido cítrico a 25% para ajuste de pH 4,0 e um veículo isento de açúcar (que na sua composição contém metilparabeno, propilparabeno, propilenoglicol, metilcelulose, sacarina sódica e essência de banana) para completar até ao volume final pretendido. Dos ensaios de verificação a executar, além das características organoléticas e aspeto, destaca-se a confirmação do pH que se deve encontrar num intervalo entre 4,0 e 5,0 para garantir a ação da substância ativa. A suspensão deve ser conservada em frasco de vidro âmbar, de forma a evitar reações de fotodegradação, em ambiente refrigerado (2 a 8°C) e até 30 dias após a data de preparação.^[19]

Com o objetivo de aumentar a estabilidade da suspensão, nomeadamente aumentar o prazo de validade e assegurar o pH ácido, foi introduzido um veículo industrial (SyrSpend® SF) na substituição do xarope comum usado anteriormente.

SyrSpend® SF PH4 Líquido Neutro, produzido pelos laboratórios Fagron, é um veículo industrial inovador, seguro e eficiente na preparação de formulações líquidas orais. Não apresenta açúcar na sua composição, contendo apenas ingredientes seguros de forma a reduzir possíveis efeitos toxicológicos e reações alérgicas, sendo assim adequado a populações vulneráveis, incluindo a pediátrica. Além da tecnologia de suspensão ativa que impede a sedimentação irreversível de componentes e garante uma precisão e consistência de dosagem ao longo do tratamento, é tamponado para um pH de 4,2 de forma a garantir compatibilidade com várias substâncias ativas.^{[20][21]}

Através da tabela de compatibilidades com substâncias ativas disponibilizada pelo laboratório, que consta no anexo 1, foi possível assegurar que o veículo é compatível com a pirazinamida numa concentração de 100mg/ml e proceder à alteração da ficha técnica de preparação.^{[22][23]} Com esta substituição de veículo, deixa de ser necessário correção de pH com solução de ácido cítrico, simplificando o processo de manipulação. De forma a melhorar o sabor da formulação e facilitar a adesão à terapêutica pela população pediátrica, é adicionada essência de banana a 10%. A conservação da suspensão oral é feita em frasco de vidro âmbar a temperatura refrigerada, no entanto, esta é estável até 90 dias após a data de preparação, verificando-se um aumento de 60 dias de estabilidade em relação à utilização de xarope comum, o que se torna uma vantagem. No anexo 2 encontra-se detalhada a ficha técnica de preparação da suspensão oral de pirazinamida a 10% após as alterações e adaptações realizadas.

Conclusão

A introdução de um veículo industrial tamponado apresenta vantagens em relação à utilização de um xarope comum, principalmente para substâncias que exigem intervalos de pH específicos para exercer a sua ação farmacológica. O aumento da estabilidade que se reflete no prolongamento do prazo de validade da suspensão, permite a produção de quantidades superiores, diminuindo desperdícios, pelo que otimiza e simplifica o processo de manipulação.

Esta atividade demonstra a constante evolução da área farmacêutica e a necessidade de adaptação e otimização de formulações já existentes, trazendo desafios

para a prática farmacêutica. Contribuiu também para melhorar o pensamento crítico e a capacidade de prever se a introdução de um veículo industrial, com a posterior adaptação da ficha técnica de preparação, será ou não uma melhoria para a manipulação de cada formulação específica, recorrendo sempre a pesquisa bibliográfica.

Atividade 2: Tratamento de intoxicação por metotrexato

Contextualização

Durante o estágio na ULSEDV, os serviços farmacêuticos foram contactados para intervenção num caso de suspeita de intoxicação por metotrexato num paciente, sendo questionados sobre qual o antídoto a administrar e correspondente posologia.

Desenvolvimento

O metotrexato é um potente imunossupressor e anti-inflamatório, indicado no tratamento de doenças neoplásicas e doenças inflamatórias e autoimunes, como artrite reumatoide e psoríase. Pertencente à classe dos antimetabolitos e sendo um análogo do ácido fólico, o metotrexato inibe de forma competitiva a di-hidrofolato redutase, impedindo a síntese de DNA e replicação celular. Em doses mais baixas, promove o aumento da libertação de adenosina, uma molécula com efeito anti-inflamatório.^{[24][25][26]}

A dose de metotrexato a administrar depende da patologia, do quadro clínico do paciente, da fase de tratamento em que se encontra e da tolerabilidade do doente, entre outros. No entanto, quer seja na forma farmacêutica de comprimidos ou solução injetável, na maioria dos casos, este só pode ser administrado uma vez por semana.^{[24][25][26]}

Erros na prescrição, dispensa ou toma encontram-se associados a efeitos adversos graves, podendo mesmo resultar em morte. A maioria dos casos de sobredosagem ocorre quando, erradamente, o paciente toma metotrexato diariamente em vez de semanalmente. Nestes casos, as manifestações mais comuns incluem reações hematológicas, hepáticas, respiratórias e gastrointestinais.^{[24][25][26]}

Tendo em conta o mecanismo de ação do metotrexato, o antídoto usado em casos de sobredosagem corresponde ao ácido folínico, geralmente administrado sob a forma de folinato de cálcio. Isto é, o metotrexato, ao inibir a di-hidrofolato redutase, impede a formação de tetra-hidrofolato, a forma ativa, levando à depleção de folato nas células e causando toxicidade. O ácido folínico, como não precisa de sofrer conversão para ser ativo, fornece diretamente folato às células, proporcionando uma via alternativa para as mesmas

sobreviverem e contornando os efeitos terapêuticos e tóxicos do metotrexato. Por outro lado, o ácido folínico também impede a absorção intestinal de metotrexato.^{[27][28][29]}

O tratamento com ácido folínico deve ser iniciado o mais rapidamente possível, tendo em conta que quanto maior for o intervalo de tempo entre a administração de metotrexato e o início do resgate com ácido folínico, menor é a probabilidade do ácido folínico ser eficaz a contrariar a toxicidade. A dose a administrar, adaptada a cada caso clínico em concreto, deve ser sempre igual ou superior à concentração plasmática de metotrexato. A monitorização do tratamento de resgate inclui determinações diárias dos valores séricos de creatinina e metotrexato, de forma a ajustar a posologia e garantir a eficácia do ácido folínico.^{[27][28][29]}

Em casos de sobredosagem mais graves, de forma a prevenir a precipitação de metotrexato e dos seus metabolitos nos túbulos renais, pode ainda ser necessário proceder a uma hidratação e alcalinização da urina com bicarbonato de sódio, assegurando um pH urinário igual ou superior a 7,0. Isto é justificado pelo facto do metotrexato apresentar um $pK_a \approx 5,0$ pelo que é um ácido fraco. Desta forma, a alcalinização da urina promove o aumento da sua solubilidade nos túbulos renais e facilita a sua eliminação.^{[27][28][30]}

Conclusão

A intoxicação por metotrexato, embora evitável na maioria dos casos, representa uma complicação séria e potencialmente fatal, onde é essencial uma abordagem de resgate imediata com ácido folínico para reverter a toxicidade causada pelo mesmo.

Neste contexto, destaca-se também o papel relevante do farmacêutico aquando da dispensa do medicamento, contribuindo para o uso adequado do mesmo pelos pacientes. Esta atividade ilustra a importância do correto atendimento ao utente, garantindo sempre que este compreende a posologia e como deve ser a toma correta do medicamento em causa. Por outro lado, revela a importância do conhecimento dos mecanismos de ação dos medicamentos para saber de que forma atuar quando se pretende contrariar a ação deste e impedir o efeito terapêutico ou tóxico.

Atividade 3: Gestão de pneumonite como reação adversa ao Pembrolizumab

Contextualização

Um doente que realizava tratamento oncológico com pembrolizumab desenvolveu pneumonite como reação adversa ao medicamento, pelo que os serviços farmacêuticos ficaram encarregues de gerir as manifestações deste efeito secundário.

Desenvolvimento

O pembrolizumab, um agente inibidor do *checkpoint* imunológico, é um anticorpo monoclonal humanizado produzido através de técnicas de DNA recombinante. Este liga-se especificamente ao recetor de morte programada 1 (PD-1) presente nos linfócitos T, impedindo a ligação dos seus ligandos (PD-L1 e PD-L2) expressos em células tumorais ou em outras células presentes no microambiente tumoral. Ao bloquear a interação do recetor PD-1 com os seus ligandos, o pembrolizumab promove a proliferação e ativação dos linfócitos T contra as células cancerígenas. ^{[31][32]}

As reações adversas ao pembrolizumab podem envolver qualquer órgão, no entanto, manifestações gastrointestinais, dermatológicas, hepáticas, endócrinas e pulmonares são as mais comuns.^[33] Segundo o RCM, a pneumonite induzida por imunoterapia é uma reação adversa frequente ao pembrolizumab, quer seja utilizado em monoterapia ou em combinação com outros fármacos. Isto ocorre devido a uma atividade exacerbada de linfócitos T que reconhecem e atacam células saudáveis, causando uma resposta imunológica anormal contra tecidos de outros órgãos, como o pulmão. ^{[31][33]}

A pneumonite caracteriza-se pela inflamação do tecido pulmonar, podendo ser focal ou difusa e afetando principalmente alvéolos, bronquíolos e espaço intersticial. O diagnóstico nem sempre é facilmente identificável tendo em conta os sintomas respiratórios gerais pela qual a pneumonite se caracteriza e, além disso, tratar-se de pacientes oncológicos. ^[33]

O tratamento, dependendo do grau de severidade, consiste em corticosteroides, podendo ou não haver necessidade de acrescentar imunomoduladores incluindo infliximab, micofenolato de mofetil, imunoglobulina intravenosa e ciclofosfamida, de acordo com o Anexo 3. ^{[34][35][36]}

Neste caso em concreto, devido à gravidade da pneumonite, o doente suspendeu imediatamente a toma de pembrolizumab e o tratamento consistiu na administração de

infiximab, um inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e imunoglobulina intravenosa, causando uma imunossupressão sistêmica.

Conclusão

A pneumonite representa uma toxicidade relevante aos inibidores de *checkpoint* imunológico, onde se inclui o pembrolizumab, afetando uma população oncológica já vulnerável. A monitorização e vigilância de potenciais sintomas que surjam durante o tratamento são cruciais, uma vez que as reações adversas podem estar relacionadas com uma exacerbação do efeito terapêutico pretendido ou como reações secundárias não diretamente relacionadas com o seu mecanismo principal. O tratamento consiste em reequilibrar a resposta imunológica e atenuar a inflamação exacerbada. A gestão eficaz da pneumonite é fundamental para garantir a segurança do paciente, permitindo a continuidade do tratamento oncológico de forma segura e eficaz.

Esta atividade salienta a importância de o profissional de saúde estar atento e vigilante aos utentes a que oferece cuidados de saúde, procurando confirmar como este se sente e o potencial aparecimento de novos sintomas. Se fosse o caso, era necessário reportar no portal de reações adversas a medicamentos disponível no Infarmed. Além disso, é crucial saber onde e como procurar *guidelines* de forma a saber como atuar nestes casos específicos. Isto foram tudo capacidades desenvolvidas com esta atividade e que vão ser aplicadas na prática farmacêutica.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A utilização de medicamentos psicotrópicos (bupropiom + naltrexona e lisdexanfetamina) para a perda de peso

Introdução

O excesso de peso e a obesidade, são cada vez mais prevalentes, constituindo um desafio para a saúde pública e contribuindo para o desenvolvimento e agravamento de outras doenças. Em Portugal, em 2022, segundo o Instituto Nacional de Estatística, 37,3% da população residente com 18 anos ou mais apresentava excesso de peso e 15,9% tinha obesidade. Apesar de semelhante para ambos os sexos, a prevalência do excesso de peso e da obesidade é superior a partir dos 45 anos de idade, assim como em pessoas com escolaridade até ao ensino básico. [37]

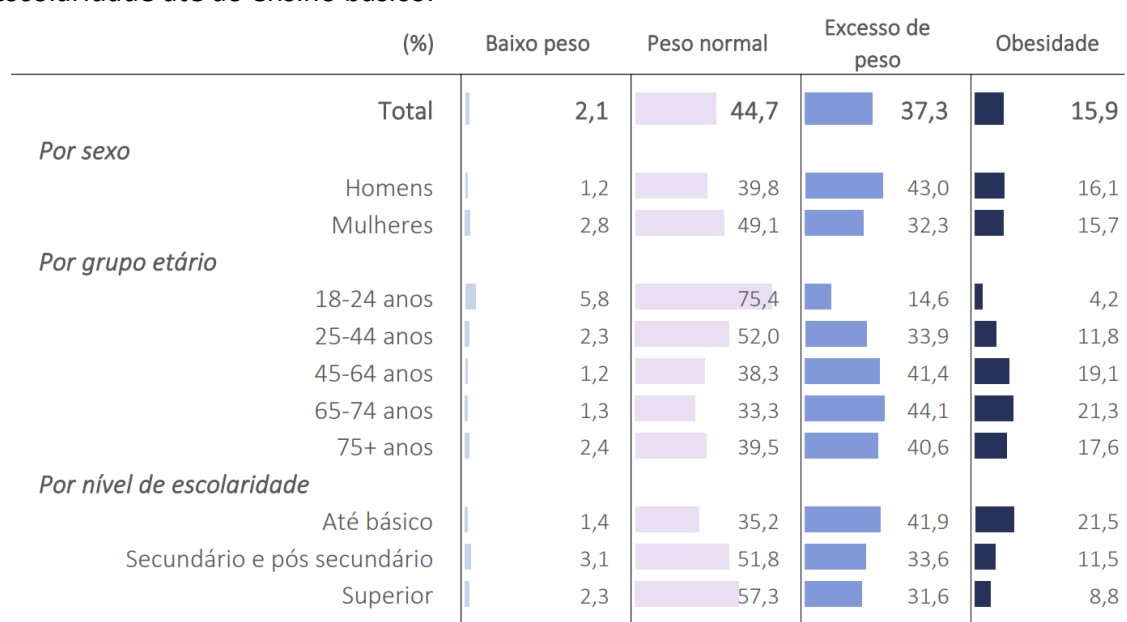


Figura 1 - Prevalência de excesso de peso e obesidade na população residente em Portugal com 18 ou mais anos, em 2022, segundo o Instituto Nacional de Estatística [37].

Excesso de peso e obesidade

O excesso de peso é um termo geral que caracteriza a acumulação de gordura em excesso no organismo, sendo que o paciente apresenta um peso superior ao considerado saudável para a sua altura. A obesidade já constitui uma doença crónica como resultado de um balanço energético positivo durante um longo período de tempo. Isto é, a quantidade de calorias ingeridas é superior à quantidade de calorias gastas que, ao longo do tempo, se

refletem na acumulação de gordura em excesso e no aumento do peso, levando à obesidade. [38][39]

O diagnóstico de excesso de peso e obesidade é feito através do Índice de Massa Corporal (IMC), calculado através do quociente entre o peso de uma pessoa em quilogramas e o quadrado da sua altura em metros. A classificação para adultos, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), encontra-se na tabela 4. O perímetro abdominal, que consiste na medição da cintura em centímetros, também é tido em conta aquando do diagnóstico. [38][39]

Tabela 4 - Classificação de acordo com o Índice de Massa Corporal, segundo a OMS [39].

		IMC (kg/m ²)
Baixo Peso		≤ 18,5
Peso Normal		18,5 > 24,9
Excesso de peso		25 > 29,9
Obesidade	Classe 1	30 > 34,9
	Classe 2	35 > 39,9
	Classe 3	> 40

Causas da obesidade

A obesidade é causada por fatores comportamentais, genéticos e ambientais, ou por uma combinação de vários, pelo que é considerada uma doença multifatorial. Normalmente, esta encontra-se associada à prática de uma alimentação pouco saudável e ao sedentarismo. No entanto, a gravidez, a presença de outras doenças e a toma de certos medicamentos, são fatores que também podem contribuir para o aumento de peso e, consequentemente, para a obesidade. [38][39]

Complicações da obesidade

A maior preocupação da obesidade corresponde às complicações de saúde que desta advêm, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de outras doenças crónicas, uma vez que a acumulação excessiva de gordura leva ao comprometimento funcional de tecidos, órgãos ou de todo o organismo. A obesidade encontra-se associada ao desenvolvimento de diabetes *mellitus* do tipo 2, infertilidade, esteatose hepática, doenças respiratórias, cardiovasculares, renais, gastrointestinais, musculoesqueléticas, oncológicas

e alterações psicológicas e neurodegenerativas. Além do impacto na saúde, apresenta implicações económicas, sociais e na qualidade de vida. [38][39]

Estratégias terapêuticas

O tratamento para a obesidade depende da causa e da fase de desenvolvimento da doença. Geralmente, a toma de medicamentos, procedimentos endoscópicos, cirurgia e aconselhamento médico são algumas das abordagens possíveis para tratamento e estas são sempre acompanhadas de medidas não farmacológicas que incluem a mudança de hábitos e comportamentos alimentares. [38][39]

Análogos do GLP-1

Uma das possíveis abordagens de tratamento da obesidade corresponde à utilização de análogos do péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) de forma a reduzir a acumulação excessiva de gordura. Os fármacos desta classe mais comumente utilizados correspondem ao semaglutido, liraglutido e tirzepatida. Apesar de terem sido inicialmente desenvolvidos como antidiabéticos, a sua eficácia na perda de peso tem sido notável, pelo que atualmente também são utilizados neste âmbito. [40][41][42][43][44]

O GLP-1 é uma hormona fisiológica responsável pela regulação do apetite e níveis de glucose, também com ação a nível cardiovascular. Como análogos desta hormona, esta classe de fármacos liga-se seletivamente e ativa os recetores de GLP-1 nos vários tecidos onde são expressos, exercendo um efeito agonista. [40][41][42][43][44]

Através da estimulação da secreção da insulina e redução da secreção de glucagom, durante a hiperglicemia, promovem a redução da glicemia de uma forma dependente da glucose. Verifica-se também um atraso no esvaziamento gástrico que se reflete numa redução do apetite. Todos estes mecanismos contribuem para a perda de peso. Além disso, efeitos a nível cardiovascular, como a redução da pressão arterial sistólica e abrandamento no desenvolvimento de aterosclerose, são relevantes para as comorbilidades associadas à obesidade. [40][41][42][43][44]

Inibição da lipase gastrointestinal

Outra abordagem farmacoterapêutica para a obesidade corresponde à inibição da lipase gastrointestinal, utilizando orlistato. Ao ligar-se covalentemente ao resíduo de serina no local ativo, a enzima fica impedida de hidrolisar as gorduras ingeridas através da alimentação em triglicerídeos, ácidos gordos livres e monoglicerídeos. Desta forma, uma

parte da gordura ingerida não é absorvida, sendo excretada através das fezes e contribuindo para a melhoria do perfil lipídico e perda de peso. [44][45]

Medicamentos psicotrópicos para a perda de peso

Mais recentemente e tentando uma nova abordagem de tratamento, foram aprovados novos medicamentos para a obesidade que possuem um mecanismo de ação central, sendo considerados psicotrópicos. A combinação de bupropiom com naltrexona ou a lisdexanfetamina em *off-label*, são alguns exemplos destes fármacos. Estas formulações são utilizadas como tratamento adjuvante do excesso de peso e obesidade, acompanhadas por dietas baixas em calorias e prática de exercício físico.

Geralmente, associado à obesidade, pode estar presente um transtorno de compulsão alimentar. Este contribui para a ingestão calórica excessiva, acompanhado de uma perda do controlo da quantidade ingerida, e altera a percepção psicológica em relação à comida, alimentação e peso corporal. Nestes casos, a utilização de medicamentos psicotrópicos será eficaz na supressão do apetite, prazer e mecanismo de recompensa associado à ingestão de alimentos. [46]

Bupropiom em associação com Naltrexona (Mysimba®)

Este medicamento é uma formulação combinada de bupropiom e naltrexona, usado no tratamento da obesidade ou excesso de peso em que se verifica a presença de comorbidades, acompanhado de exercício físico e uma dieta hipocalórica. [47][48]

A naltrexona é um antagonista dos recetores opioides *mu* aprovada para o tratamento do alcoolismo e dependência de drogas opioides. Estudos genéticos e farmacológicos demonstram que o comportamento alimentar é regulado através de recetores opioides, principalmente *mu*, uma vez que estes estão presentes nos sistemas hipotalâmicos de melanocortina e de recompensa. [49]

As melanocortinas correspondem a um conjunto de hormonas peptídicas derivadas da pro-opiomelanocortina (POMC) que, dependendo do recetor de melanocortina em que atuam, desempenham diferentes funções fisiológicas. No hipotálamo, o recetor 4 da melanocortina (MC4-R) participa na regulação do apetite e peso corporal, sendo que, alterações neste mecanismo encontram-se associadas ao transtorno de compulsão alimentar e obesidade. Este recetor já constitui um novo alvo de tratamento para a obesidade, através da utilização de fármacos como a setmelanotida, agonista do recetor MC4-R. [50]

No sistema de recompensa mesolímbico, o neurotransmissor chave envolvido no processo é a dopamina, sendo que a sua libertação no núcleo *accumbens* está associada ao prazer, recompensa e motivação. A naltrexona indiretamente impede o aumento de dopamina no núcleo *accumbens*. Isto é, como resultado da ingestão de alimentos, são libertados opioides endógenos que, ao ativarem os seus recetores, promovem a libertação de dopamina. Como antagonista dos recetores opioides, a naltrexona impede que o sinal de opioides potencie o efeito de recompensa da dopamina, o que se reflete na redução do prazer associado à alimentação, diminuindo a compulsão alimentar e ingestão constante por gratificação. ^{[49][51]}

O bupropiom é um inibidor seletivo da recaptação neuronal das catecolaminas, nomeadamente noradrenalina e dopamina, sendo utilizado como antidepressivo e como auxiliar na cessão tabágica. Ao impedir a recaptação de dopamina e noradrenalina pelos neurónios, estas acumulam na fenda sináptica e influenciam o sistema de melanocortinas. ^{[49][51]}

No hipotálamo, mais propriamente ao nível do núcleo arqueado, o bupropiom estimula os neurónios POMC que resulta no aumento da libertação de α -MSH, hormona estimulante de melanócitos alfa. Esta hormona, liga-se ao recetor MC4-R e estimula-o, promovendo saciedade, redução do apetite e aumento do gasto energético. Simultaneamente, aquando da libertação de α -MSH, ocorre a libertação de β -endorfina pelos neurónios POMC. A β -endorfina, como agonista endógeno dos recetores opioides *mu*, liga-se aos recetores, onde participa num mecanismo de *feedback* negativo e leva à supressão da libertação de α -MSH, limitando a duração e a magnitude do sinal de saciedade induzido pelo bupropiom. Desta forma, a naltrexona intervém com o objetivo de impedir a ação do opioide endógeno, β -endorfina, bloqueando o mecanismo de feedback e permitindo a ativação mais potente e duradoura dos neurónios POMC pelo bupropiom. ^{[48][49]} Este mecanismo de ação encontra-se ilustrado na figura 2.

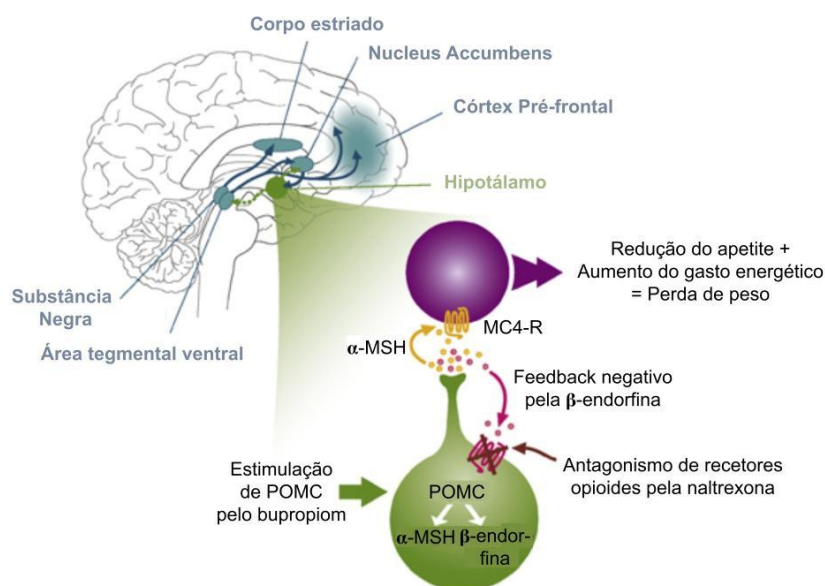


Figura 2 - Mecanismo de ação de bupropioma com naltrexona na perda de peso, adaptado de [49].

α -MSH: hormona estimulante de melanócitos alfa; MC4-R: recetor 4 da melanocortina;

POMC: pro-opiomelanocortina.

A administração concomitante de bupropioma e naltrexona, ao atuar no hipotálamo, exerce efeitos na regulação do apetite e do gasto energético assim como, através do sistema de recompensa mesolímbico, manipula o comportamento alimentar e o prazer a que este está associado. [49]

O tratamento é iniciado com a toma de um comprimido de manhã e a dose deve ser aumentada gradualmente ao longo de um período de 4 semanas até à toma de dois comprimidos duas vezes por dia, tal como indicado na tabela 5. [47][48]

Tabela 5 - Posologia de Mysimba® segundo RCM [48].

	Manhã	Noite
Semana 1	1 comprimido	-
Semana 2	1 comprimido	1 comprimido
Semana 3	2 comprimidos	1 comprimido
Semana 4 e seguintes	2 comprimidos	2 comprimidos

Estudos realizados em cerca de 4500 pacientes obesos ou com excesso de peso foram realizados com o objetivo de demonstrar a eficácia e segurança deste medicamento, comparando os efeitos na perda de peso com um placebo. Em todos os estudos, além do tratamento com o medicamento ou placebo, os pacientes recebiam aconselhamento e

orientações relativamente à dieta e prática de exercício físico, medidas adjuvantes fundamentais para o sucesso terapêutico. Os resultados demonstraram sempre uma maior percentagem de perda de peso em doentes que tomaram bupropiom em combinação com naltrexona, em relação aos pacientes que receberam placebo. Cerca de 46% dos pacientes tratados com a combinação perderam 5% do seu peso corporal, comparando com 34% de pacientes que receberam placebo. Verificaram-se ainda reduções de peso de 10% para 30% dos pacientes, em comparação com 17% de placebo. A eficácia do tratamento é superior para pacientes que completem 56 semanas de tratamento ou que percam 5% do peso corporal inicial em 16 semanas.^[47]

As reações adversas mais frequentes à toma deste medicamento consistem em náuseas, vômitos, obstipação e cefaleia. ^{[47][48]}

No momento da prescrição, o prescritor deve preencher a lista de verificação, disponível no Infarmed e em anexo 4, de modo a garantir que o paciente reúne condições para iniciar ou continuar o tratamento. Em pacientes com insuficiência renal ou hepática, pressão arterial elevada, com histórico de convulsões, certos problemas psicológicos ou abstémios de álcool ou drogas, a utilização deste medicamento não é recomendada uma vez que apresentam risco superior de desenvolver efeitos adversos.^{[47][48]}

Deve ser feita uma avaliação inicial, ao fim de 16 semanas e anual, sendo um medicamento sujeito a monitorização adicional. No entanto, ao fim de 4 meses de tratamento, caso não se verifique uma perda de pelo menos 5% do peso corporal inicial, este deve ser interrompido. ^{[47][48]}

Lisdexanfetamina (Elvanse®)

Dimesilato de lisdexanfetamina, um estimulante inespecífico do sistema nervoso central, é um pró-fármaco utilizado no tratamento da perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) em crianças com mais de 6 anos de idade, adolescentes e adultos. A lisdexanfetamina, quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida e convertida pelos eritrócitos em dexanfetamina, forma farmacologicamente ativa, através de hidrólise com libertação de lisina. A dexanfetamina, por sua vez, consegue atravessar a barreira hematoencefálica e atingir o sistema nervoso central, onde exerce a sua ação farmacológica, tal como ilustrado na figura 3. ^{[52][53]}

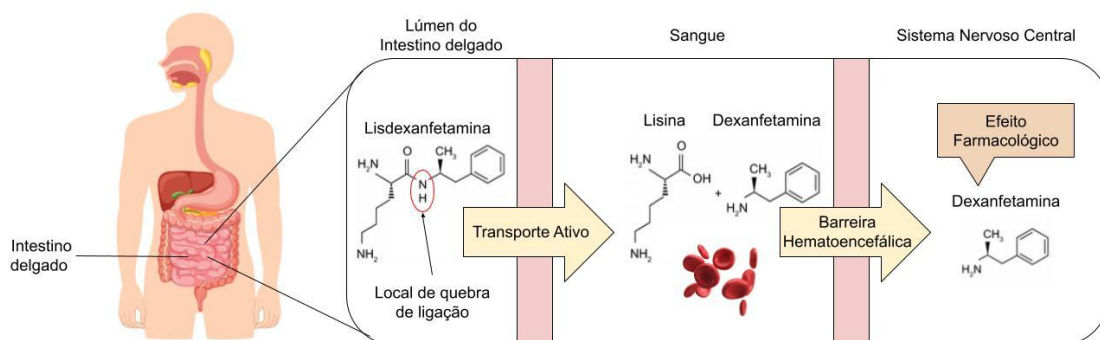


Figura 3 - Conversão da lisdexanfetamina em dexanfetamina quando administrada por via oral, adaptado de^[52].

Ao bloquear a recaptação da noradrenalina e dopamina no neurónio pré-sináptico e aumentar a libertação destas monoaminas para o espaço extraneuronal, a dexanfetamina aumenta a neurotransmissão noradrenérgica e dopaminérgica. Estes neurotransmissores atuam no hipotálamo, promovendo a saciedade e supressão do apetite. Por outro lado, o seu efeito no foco e atenção, permite um melhor controlo dos impulsos alimentares. ^[54]

Na verdade, a diminuição do apetite, e consequente diminuição de peso, são reações adversas muito frequentes descritas para a toma de lisdexanfetamina, o que sustenta a utilização deste fármaco *off-label* neste âmbito. Outras reações adversas comuns incluem insónias, xerostomia, cefaleias, dor na parte superior do abdómen e diminuição de peso. ^[53]

Estudos demonstraram que a lisdexanfetamina a 50 e 70 mg, em comparação com o placebo, reduziu significativamente episódios de compulsão alimentar em adultos com transtorno grave. Quanto à percentagem de redução de peso corporal, esta foi superior com a toma de lisdexanfetamina em relação ao placebo, o que evidencia o seu efeito na perda de peso. ^[55]

Antes da prescrição de lisdexanfetamina, o prescritor deve avaliar a pressão arterial e frequência cardíaca do doente de forma a assegurar a ausência de problemas cardiovasculares, tendo em conta que morte súbita, acidente vascular cerebral e enfarte do miocárdio estão descritos como eventos associados ao tratamento. A avaliação inicial também deve incidir sobre perturbações psicológicas passadas ou presentes, uma vez que psicose ou doença bipolar podem ser exacerbadas. É igualmente importante registar o peso e os medicamentos que estão a ser tomados concomitantemente para prevenir o aparecimento de interações e efeitos indesejados. ^[53]

A monitorização contínua ao longo do tratamento é essencial para garantir o efeito do mesmo e prevenir efeitos adversos. A pressão arterial e a frequência cardíaca devem ser registadas a cada ajuste de dose e em intervalos de 6 meses, assim como o desenvolvimento ou agravamento de perturbações psiquiátricas. O peso deve ser registado e monitorizado de forma regular, sendo que, em crianças, deve ainda ser avaliada a altura e o apetite. ^[53]

Devido ao potencial risco para abuso, dependência, utilização incorreta ou para fins recreativos da lisdexanfetamina como estimulante do sistema nervoso central, a avaliação antes do tratamento e monitorização contínua é fundamental para assegurar o uso correto do medicamento. Jovens adultos correspondem à faixa etária com maior risco de utilização incorreta e sintomas como dermatoses, insónias, irritabilidade, hiperatividade, labilidade emocional e psicose indicam abuso de anfetaminas. ^[53]

Apesar de ser o único medicamento nos Estados Unidos da América aprovado pela *Foods and Drugs Administration* para o transtorno de compulsão alimentar, o seu perfil de segurança e tolerabilidade deve ser considerado de forma a analisar o benefício-risco desta terapia. ^[55] Na União Europeia, pela Agência Europeia do Medicamento, a lisdexanfetamina encontra-se aprovada apenas para o tratamento TDAH em crianças com mais de seis anos, adolescentes e adultos. ^[53]

Conclusão

A obesidade e o excesso de peso são distúrbios de saúde cada vez mais prevalentes na sociedade portuguesa e mundial, que acarretam complicações de saúde e comorbidades, o que exige estratégias terapêuticas mais eficazes e variadas.

O surgimento dos análogos do GLP-1, inicialmente indicados apenas para diabetes *mellitus*, representou um avanço significativo e uma nova perspetiva eficaz para a perda de peso. No entanto, o seu sucesso no emagrecimento, muitas vezes amplificado pelos meios de comunicação e redes sociais, refletiu-se no seu uso indevido apenas para fins estéticos, causando uma escassez global de acesso ao medicamento devido à elevada procura do mesmo. Esta tendência na sociedade compromete o acesso a doentes com obesidade grave ou diabetes, onde o medicamento é imprescindível, destacando também a necessidade de outras estratégias. Neste contexto, surgem os medicamentos psicotrópicos como alternativas terapêuticas.

Embora eficaz, a utilização de psicotrópicos, como a associação de bupropiom com naltrexona e a lisdexanfetamina, exige uma seleção minuciosa de pacientes para a terapêutica. Sendo fármacos com uma ação direta no sistema nervoso central, deve ser feita uma avaliação inicial rigorosa das comorbilidades e do perfil psicológico para maximizar o benefício e minimizar os riscos. Desta forma, deve ser feita uma análise do benefício-risco de forma individualizada para cada doente.

Apesar dos avanços nas estratégias farmacológicas no combate à obesidade, estas ainda apresentam lacunas de informação e investigação, como por exemplo, relativamente aos efeitos a longo prazo da utilização destes medicamentos psicotrópicos para a perda de peso. Abordagens terapêuticas mais personalizadas ou combinações de várias constituem algumas das perspetivas futuras nesta área de atuação, de forma a otimizar resultados. No entanto, o aumento da prevalência da obesidade sugere que este será um desafio contínuo que exige inovação e investigação.

Tema 2 – Tofacitinib na sarcoidose: o potencial terapêutico de um inibidor da JAK em contexto *off-label*

Introdução

Para certas patologias idiopáticas e raras, como a sarcoidose, a escolha de uma estratégia terapêutica eficaz não é evidente. Em casos refratários, onde a doença não responde aos tratamentos de primeira linha, pode ser mesmo necessário optar por fármacos baseados em hipóteses, com escassa evidência científica que sustente a escolha. É neste contexto que se selecionam fármacos em utilização *off-label*, como é o exemplo do Tofacitinib na sarcoidose refratária.

Sarcoidose

A sarcoidose é uma doença inflamatória idiopática, que se caracteriza pela presença de granulomas não caseosos infiltrados nos tecidos afetados. Desta forma, um achado histopatológico típico da sarcoidose corresponde a aglomerados de células inflamatórias, principalmente macrófagos, sem necrose central. ^[56]

É uma doença sistémica podendo comprometer vários órgãos, no entanto, os pulmões encontram-se envolvidos em 90% dos casos. Podem também ocorrer manifestações extrapulmonares, sendo que a pele, os olhos, o coração, o fígado e o sistema nervoso são frequentemente afetados. ^{[56][57]}

Quanto à apresentação clínica da sarcoidose, esta é bastante heterogénea. Normalmente é uma doença assintomática ou autolimitada que se resolve espontaneamente num espaço de 12 a 18 meses sem a necessidade de intervenção farmacológica. Contudo, em certos casos, pode ocorrer envolvimento multissistémico que leva à disfunção e falência progressiva dos órgãos afetados. ^[56]

O comprometimento pulmonar manifesta-se através de tosse seca persistente, dispneia e dor torácica. Além disso, sintomas inespecíficos como fadiga, febre, sensação de mal-estar, irritações cutâneas e oculares, edema nos nódulos linfáticos, entre outros, podem estar presentes, contribuindo para a diminuição da qualidade de vida e dificuldade do diagnóstico. ^[57]

Estratégias terapêuticas na sarcoidose

A sarcoidose, sendo uma doença muito heterogénea, torna a escolha terapêutica um processo bastante complexo, com várias limitações e problemas que podem resultar no

insucesso terapêutico. Além disso, o tratamento irá depender da manifestação e órgãos afetados. Por outro lado, a falta de conhecimento acerca da etiologia da doença dificulta o desenvolvimento de terapias específicas, direcionadas a um alvo e, consequentemente, com menos efeitos adversos. Assim, os tratamentos atuais são em grande parte empíricos e baseiam-se na supressão ou modulação do sistema imunitário. [56][57]

Os glucocorticoides são a base do tratamento inicial da sarcoidose e, embora sejam eficazes a curto prazo para reduzir a inflamação, o uso prolongado está associado a uma vasta gama de efeitos adversos que incluem alterações de humor, insónias, aumento de peso, diabetes *mellitus*, miopatia, osteoporose, hipertensão e um aumento do risco de infeções, entre outros. Uma percentagem considerável de pacientes não responde aos corticosteroides ou desenvolve toxicidade, o que obriga à procura de alternativas. [56]

Quando é necessário reformular a terapêutica é essencial garantir que a exacerbação das manifestações da sarcoidose não se deve à falta de adesão ao tratamento inicial, presença de comorbilidades ou fibrose predominante. Isto deve-se ao facto de a ocorrência de efeitos adversos, tais como os mencionados anteriormente, associados à toma de glucocorticoides de forma crónica, dificultar a adesão ao tratamento. Por outro lado, existem comorbilidades cujas manifestações podem contribuir para o agravamento dos sintomas, enfraquecimento da função pulmonar e anormalidades radiográficas. A fibrose pulmonar predominante impede que a terapia imunossupressora seja eficaz, sendo essencial determinar a sua presença para garantir sucesso terapêutico. [56]

Como terapêutica de segunda linha, a *European Respiratory Society Guideline* recomenda metotrexato, azatioprina, leflunomida ou micofenolato de mofetil para o tratamento da sarcoidose. Desta forma, quando se verifica dano pulmonar progressivo e incapacitante ou quando o doente apresenta intolerância aos efeitos adversos da terapêutica glucocorticoide inicial, é adicionado um agente imunossupressor. No entanto, estes nem sempre são eficazes ou bem tolerados pelo doente. [56][57][58]

Os agentes biológicos inibidores do TNF- α , como infliximab e adalimumab, podem ser usados quando nenhum dos fármacos de segunda linha de tratamento se demonstre eficaz. Nos casos em que esta classe farmacológica se apresente ineficaz ou contraindicada, a escolha de tratamento a seguir torna-se pouco clara. [56][58]

Em casos de sarcoidose refratária, pode ainda ser necessário optar por terapias menos comuns que incluem rituximab, inibidores da Janus cinase (JAK), inibidores da via

mTOR, inibidores da interleucina 6, entre outros.^{[56][58]} Estas estratégias de tratamento são baseadas principalmente em ensaios clínicos feitos em pequena escala e na opinião de especialistas devido à falta de informações relativas à etiologia da doença, à sua raridade e heterogeneidade, que se refletem em tratamentos não padronizados.^[57]

O esquema de tratamento e recomendações a seguir para a sarcoidose pulmonar, de acordo com a *European Respiratory Society Guideline*, encontram-se disponíveis em anexo 5.^[58]

Tofacitinib

Na Europa, o Tofacitinib, um inibidor da JAK, encontra-se aprovado pela Agência Europeia do Medicamento para artrite reumatoide, artrite psoriática, espondilite anquilosante, colite ulcerosa e artrite idiopática juvenil.^[59] No entanto, pode ser utilizado *off-label* no tratamento da sarcoidose refratária pulmonar, neurológica e cutânea, uma vez que este interfere com a via de sinalização JAK-STAT que é crucial para a perpetuação da resposta imunológica exagerada que caracteriza a sarcoidose.^[56]

O Tofacitinib é um potente inibidor seletivo da família JAK, que corresponde a um conjunto de enzimas intracelulares envolvidas em vários processos, incluindo de sinalização celular. As JAKs, quando ativadas pela ligação de citocinas extracelulares ou fatores de crescimento aos recetores transmembranares aos quais se encontram associadas, induzem a fosforilação e ativação dos transdutores de sinal e ativadores de transcrição (STATs), que, por sua vez, migram para o núcleo, onde regulam a expressão genética e atividade intracelular.^{[59][60]} Este mecanismo encontra-se ilustrado na figura 4.

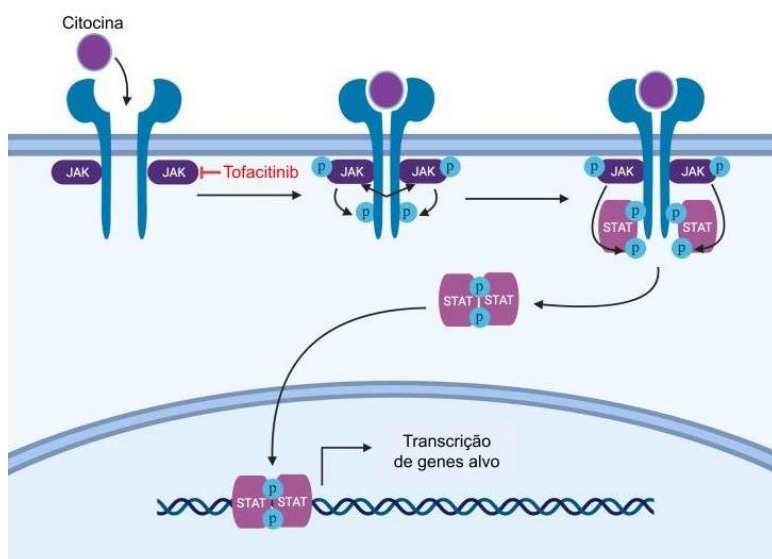


Figura 4 - Mecanismo de ação do Tofacitinib na via de sinalização JAK-STAT, adaptado de ^[61].

Este fármaco inibe com maior afinidade a JAK3 e em menor extensão a JAK1, interrompendo a via de sinalização JAK-STAT.^[62] A inibição da JAK1 e da JAK3 pelo Tofacitinib impede a sinalização de interleucinas e de interferões, resultando numa modulação da resposta imunitária e inflamatória.^[60]

Ligação entre a inflamação granulomatosa e a via de sinalização JAK-STAT

Os macrófagos desempenham diversas funções essenciais ao sistema imunológico, nomeadamente na defesa do organismo, regulação de processos inflamatórios e manutenção dos tecidos. Através de processos de fagocitose, apresentação de antígenos, produção de citocinas, reparação tecidual, renovação celular e participação na resposta imunológica inata e adaptativa, os macrófagos desempenham um papel crucial na imunidade e homeostasia tecidual. No entanto, quando ativados inapropriadamente, ocorre autoinflamação e autoimunidade que resultam em danos teciduais. Tal como se verifica na sarcoidose, a ativação e acumulação de macrófagos nos tecidos, resultando em granulomas, é uma característica fulcral na patogénese desta doença.^[61]

Na inflamação granulomatosa presente em distúrbios inflamatórios com ativação de macrófagos, os macrófagos e linfócitos T CD4⁺ produzem citocinas que acentuam a inflamação existente. Os linfócitos T CD4⁺ secretam principalmente níveis elevados de interferão γ (INF- γ) que, juntamente com o ligando CD40, promovem também a polarização inflamatória de macrófagos e consequente formação de granulomas. Por outro lado, os macrófagos produzem essencialmente interleucinas (IL), nomeadamente IL-6, IL-12, IL-18, IL-23 e TNF- α . Desta forma, a atividade coordenada de citocinas, quimiocinas e outros sinais que se reforçam mutuamente, promovem a propagação da inflamação e contribuem para a patogénese da sarcoidose, tal como ilustrado na figura 5.^[61]

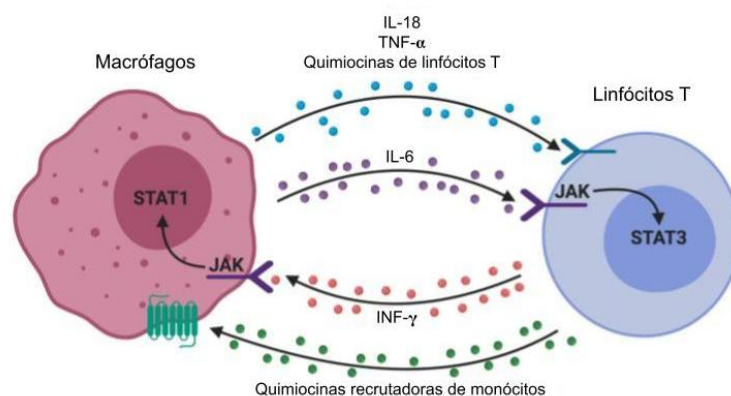


Figura 5 - Comunicação celular entre linfócitos T e macrófagos, adaptado de ^[61].

As citocinas envolvidas na sarcoidose sinalizam via JAK-STAT, sendo que, por exemplo, o INF- γ sinaliza via JAK1 e JAK2 que por sua vez ativam STAT1, enquanto que a IL-6 pode sinalizar via JAK1, JAK2 e/ou TYK2 e ativa STAT3.^[61] Efetivamente, existem relatos de que a via JAK-STAT se encontra ativada nos tecidos e sangue de indivíduos com sarcoidose.^[63] Estes factos fundamentam a escolha de um inibidor da JAK, como o Tofacitinib, numa patologia inflamatória como a sarcoidose, com o objetivo de atenuar simultaneamente a atividade de múltiplas citocinas, o que se torna uma vantagem em relação a outras estratégias terapêuticas.^[61]

Evidência científica sustentada por ensaios clínicos

Um ensaio clínico aberto de fase 1 (NCT03910543), teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança de um tratamento com Tofacitinib durante 6 meses em 10 pacientes com sarcoidose cutânea de longa duração. Em todos os pacientes, verificou-se uma melhoria significativa das lesões cutâneas, sendo que 6 pacientes apresentaram mesmo remissão completa com resolução histológica da inflamação granulomatosa na pele. Nos casos em que se verificava envolvimento de órgãos internos, também foram observadas melhorias.^[63]

Através de análises moleculares executadas neste ensaio, foi também possível confirmar a presença de citocinas associadas à patogénese, particularmente de INF- γ , IL-6, IL-12 e IL-15. Todavia, o INF- γ libertado pelos linfócitos T CD4+ e que, consequentemente, ativa os macrófagos levando à formação de granulomas, é considerado o mediador de citocinas fundamental na sarcoidose. Esta informação é concordante com o facto de o INF- γ se encontrar elevado em circulação e nos tecidos destes pacientes, verificando-se uma expressão regulada positivamente nos linfócitos T CD4+. Assim, uma melhoria clínica está associada à diminuição da atividade destas citocinas, com destaque para o INF- γ .^[63]

Apesar das limitações deste ensaio, como o tamanho reduzido da amostra e o foco no envolvimento cutâneo, concluiu-se que a supressão da atividade de citocinas, através do tratamento com um inibidor da JAK, demonstra-se eficaz na sarcoidose. No entanto, é fundamental realizar ensaios clínicos maiores e mais detalhados para sustentar com maior evidência esta estratégia farmacológica, esclarecendo o papel desta terapia.^[63]

Hipóteses na fisiopatologia da sarcoidose

Outros estudos afirmam mesmo a hipótese de que pacientes com sarcoidose apresentam perfis de mRNA característicos, baseando-se na análise de *microarray* da

expressão gênica em sangue periférico, comparando pacientes com sarcoidose com controlos saudáveis. Os resultados obtidos demonstraram que o RNA para STAT1 se encontra regulado positivamente, assim como vários transcritos associados ao INF- γ . A expressão de STAT1, induzida por INF- γ , confirma o predomínio de linfócitos TH1, sendo a citocina mais abundantemente produzida por esta população de células. Concordantemente, se o INF- γ induz a expressão de STAT1, a sarcoidose pode ser considerada uma doença mediada por TH1, estando associada a um aumento na expressão de STAT1.^[64]

Por outro lado, a expressão aumentada de STAT1, associada à ativação de macrófagos nos granulomas que passam a expressar 1 α -hidroxilase leva ao aumento da conversão de calcidiol (25-hidroxivitamina D) à forma biologicamente ativa de calcitriol (1, 25 di-hidroxivitamina D). A ativação indireta da vitamina D pelos granulomas pode causar absorção exagerada de cálcio, resultando em hipercalcemia, uma complicação importante da sarcoidose.^[64]

A teoria de que STAT1 desempenha um papel crucial na patogénese da sarcoidose é sustentada pela expressão aumentada de STAT1 e STAT1 fosforilado em granulomas presentes em gânglios linfáticos de pacientes com sarcoidose.^[64]

Com base na informação descrita, se se confirmar o papel da STAT1 no desenvolvimento da sarcoidose, este pode ser um alvo promissor para a farmacoterapia da doença, tendo em conta a resposta inconsistente a anti-inflamatórios e imunossupressores. Assim, a sarcoidose poderia ser considerada uma doença autoimune ou autoinflamatória mediada por STAT1, de acordo com o padrão da expressão genética, o que modificaria a forma como é diagnosticada e tratada.^[64]

Conclui-se, então, que, na sarcoidose, existem evidências crescentes de que ocorre a ativação constitutiva da sinalização via JAK-STAT como resultado do aumento da produção de citocinas, como o interferão γ (INF- γ) pelos linfócitos T e a interleucina 6 (IL-6) pelos macrófagos. Além disso, muitas das citocinas envolvidas na progressão da sarcoidose sinalizam pela via JAK-STAT. Assim, a via JAK-STAT representa um possível alvo para tratamento e justifica a eficácia de fármacos como o Tofacitinib e o seu uso *off-label* nesta patologia.^[65]

Reações adversas ao Tofacitinib

Tal como se verifica para a classe farmacológica dos inibidores da JAK, as reações adversas mais comuns ao Tofacitinib consistem em supressão da medula óssea (resultando em linfocitopenia, neutropenia, anemia e trombocitopenia), eventos cardiovasculares (nomeadamente enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral), perfuração gastrointestinal, efeitos hepáticos (aumento moderado e transitório das enzimas hepáticas ou até mesmo hepatotoxicidade), infeções, malignidades, trombose e tuberculose. [59][60][61] Desta forma, todos os pacientes devem ser analisados para a presença de tuberculose ativa ou latente antes de iniciar o tratamento e existem parâmetros a analisar aquando do início de tratamento e durante o período de toma. [61]

Contraindicações à toma de Tofacitinib

Quanto às contraindicações à toma deste fármaco, este não deve ser administrado em pacientes com infeções ativas, devendo ser usado com precaução em doentes com disfunção hepática ou renal. Devido ao risco acrescido de imunossupressão, não deve ser usado em combinação com outros fármacos imunossupressores potentes. Tofacitinib atravessa a placenta e encontra-se presente no leite materno, pelo que não é aconselhada a sua administração durante a gravidez e amamentação. [59][60][61]

Conclusão

Em suma, a sarcoidose é uma doença inflamatória sistémica idiopática, marcada por uma apresentação clínica heterogénea e envolvimento multissistémico, o que dificulta a existência de estratégias terapêuticas eficazes. A ausência de fármacos dirigidos e a resposta inconsistente aos tratamentos convencionais, reforçam a relevância de explorar novas abordagens, especialmente em casos de sarcoidose refratária. Desta forma, o Tofacitinib, inibidor da Janus cinase (JAK), surge como potencial agente terapêutico, sustentado por evidências crescentes que apontam para o envolvimento da via JAK/STAT, particularmente STAT1, na fisiopatologia da doença. No entanto, o seu uso é atualmente *off-label* e baseado em dados preliminares, pelo que a validação desta terapêutica requer ensaios clínicos robustos que confirmem a sua eficácia, segurança e aplicabilidade em diferentes formas da doença, procurando melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos doentes com sarcoidose.

Conclusão global

Finalizados os seis meses de estágio curricular, e após um período de reflexão sobre o mesmo, é possível concluir que esta foi uma etapa decisiva para a minha transição da teoria para a prática, promovendo um significativo crescimento pessoal e profissional. As componentes em farmácia comunitária e hospitalar permitiram-me desenvolver competências que vão além da prática farmacêutica.

O estágio em farmácia comunitária é mais centrado no atendimento ao utente, o que permite desenvolver competências de comunicação e empatia, além de alargar os conhecimentos relacionados com a profissão farmacêutica. A diversidade de situações diárias com que o farmacêutico se depara ao balcão, exige um raciocínio rápido e claro com base no vasto conhecimento que possui. O farmacêutico comunitário, muitas vezes, é o primeiro profissional de saúde a que os utentes recorrem, salientando o papel da farmácia na prestação de cuidados primários na sociedade.

A experiência em farmácia hospitalar, por outro lado, demonstrou a importância da intervenção farmacêutica na segurança e otimização dos cuidados em contextos mais complexos, havendo menos contacto com utentes. Desde a validação de prescrições, a análise de casos clínicos, a manipulação de medicamentos, a colaboração com equipas multidisciplinares, a preparação de medicação para os utentes em hospital de dia, entre outros, garantindo sempre a eficácia e a segurança do tratamento.

Concluo, assim, que foi um estágio bastante completo e enriquecedor, que me transmitiu imenso conhecimento nas mais diversas áreas de atuação e funções do farmacêutico, dando-me também ferramentas e preparando-me para desafios futuros. Todas as unidades curriculares demonstraram aplicabilidade nas diferentes atividades e salientam a profissão multidisciplinar que é a profissão farmacêutica. O farmacêutico é cada vez mais reconhecido e valorizado e é com muito orgulho que me preparo para desempenhar esta profissão, tentando sempre fazer a diferença na vida dos utentes e contribuindo para a saúde da sociedade.

Bibliografia

- [1] Serviço Nacional de Saúde. Contraceção. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/saude-sexual-e-reprodutiva/contracecao/>.
Acedido a 16 de setembro de 2025
- [2] Serviço Nacional de Saúde. Anel contraceptivo. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/saude-sexual-e-reprodutiva/anel-contracetivo/>.
Acedido a 16 de setembro de 2025
- [3] Vlesko G, Meznerics FA, Hegyi P, et al. Comparison of Combined Parenteral and Oral Hormonal Contraceptives: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(2). doi: 10.3390/jcm13020575
- [4] Organon Portugal, Sociedade Unipessoal, Lda. Resumo das Características do Medicamento – NuvaRing. Portugal, 2022.
- [5] Exeltis Healthcare, S.L. Resumo das Características do Medicamento – Ornibel. Espanha, 2022.
- [6] Gruber-Wackernagel A, Byrne SN, Wolf P. Polymorphous light eruption: clinic aspects and pathogenesis. *Dermatologic Clinics*. 2014;32(3):315–334, viii. doi: 10.1016/j.det.2014.03.012
- [7] Lembo S, Raimondo A. Polymorphic Light Eruption: What's New in Pathogenesis and Management. *Frontiers in Medicine (Lausanne)*. 2018;5:252. doi: 10.3389/fmed.2018.00252
- [8] La Roche-Posay. Toleriane. Disponível em: <https://www.laroche-posay.pt/toleriane>.
Acedido a 18 de setembro de 2025
- [9] Mylan, Lda. Resumo das Características do Medicamento – Cetirizina 10 mg. Lisboa, 2024.
- [10] CUF. Infecção urinária. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/infeccao-urinaria>. Acedido a 22 de setembro de 2025
- [11] Dr. Luís Sepúlveda, médico urologista. Infecção urinária. Disponível em: <https://www.saudebemestar.pt/pt/clinica/urologia/infeccao-urinaria/>. Acedido a 22 de setembro de 2025
- [12] Hsu YT, Wu HC, Tsai CC, et al. Plant Extracts and Natural Compounds for the Treatment of Urinary Tract Infections in Women: Mechanisms, Efficacy, and

- Therapeutic Potential. *Current Issues in Molecular Biology*. 2025;47(8). doi: 10.3390/cimb47080591
- [13] FarmaXMP, Lda. UriCandi. Disponível em: <https://farmaxmp.pt/uricandi.html>. Acedido a 23 de setembro de 2025
- [14] Brito-Junior L, Brito HC, Simoes MM, et al. Evaluation of the antibacterial activity of essential oils from oregano (*Origanum vulgare*) against *Escherichia coli* strains isolated from meat products. *Brazilian Journal of Biology*. 2025;84:e286183. doi: 10.1590/1519-6984.286183
- [15] Golubova D, Salmon M, Su H, et al. Biosynthesis and bioactivity of anti-inflammatory triterpenoids in *Calendula officinalis*. *Nature Communications*. 2025;16(1):6941. doi: 10.1038/s41467-025-62269-w
- [16] Unidade Local de Saúde de Entre Douro e Vouga. Disponível em: <https://www.chedv.min-saude.pt/>. Acedido a 11 de setembro de 2025.
- [17] Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Resumo das Características do Medicamento – Pramide 500 mg. Portugal, 2020.
- [18] Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. McGraw-Hill Education. Estados Unidos da América, 2018. Capítulo 47. ISBN: 978-1-259-64115-2
- [19] Laboratório de Estudos Farmacêuticos da Associação Nacional das Farmácias. *Formulário Galénico Português*. Lisboa, 2007.
- [20] Mansourian M, Dijkers E, Silva CCV, et al. Compatibility of Commonly Used Active Pharmaceutical Ingredients in a Ready-to-Use Oral Suspending Vehicle. *Pharmaceutics*. 2023;15(10). doi: 10.3390/pharmaceutics15102388
- [21] Fagron. SYRSPEND® SF PH4 LÍQUIDO NEUTRO 500 ml. Disponível em: <https://www.fagron.es/bases/syrspend-sf-ph4-liquid-neutro-500-ml-34633--11>. Acedido a 23 de julho de 2025
- [22] Polonini H, da Silva SL, Brandao MAF, et al. Compatibility of Baclofen, Carvedilol, Hydrochlorothiazide, Mercaptopurine, Methadone Hydrochloride, Oseltamivir Phosphate, Phenobarbital, Propranolol Hydrochloride, Pyrazinamide, Sotalol Hydrochloride, Spironolactone, Tacrolimus Monohydrate, Ursodeoxycholic Acid, and Vancomycin Hydrochloride Oral Suspensions Compounded with SyrSpend SF pH4. *International Journal of Pharmaceutical Compounding*. 2018;22(6):516–526.

- [23] Boivin P, Geffroy C, Tron C, et al PP-054 Stability study of 100 mg/ml paediatric pyrazinamide oral suspension in SyrSpend. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2017;24:A225. doi.org/10.1136/ejhpharm-2017-000640.501
- [24] Laboratórios Pfizer, Lda. Resumo das Características do Medicamento – Ledertrexato 2,5 mg. Portugal, 2023.
- [25] Medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate mbH. Resumo das Características do Medicamento – Metex PEN 15 mg. Alemanha, 2024.
- [26] Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda. Resumo das Características do Medicamento - Metotrexato Teva 100 mg/ml Solução Injectável. Portugal, 2025.
- [27] Laboratório MEDINFAR - Produtos Farmacêuticos, S.A. Resumo das Características do Medicamento - MEDIFOLIN, 15 mg. Portugal, 2018.
- [28] Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Resumo das Características do Medicamento - Levofolinato de cálcio Farmoz, 10 mg/ml. Portugal, 2014.
- [29] Chan BS, Bosco AA, Buckley NA. Navigating methotrexate toxicity: Examining the therapeutic roles of folinic acid and glucarpidase. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2025;91(3):628–635. doi: 10.1111/bcp.16096
- [30] Ghannoum M, Roberts DM, Goldfarb DS, et al. Extracorporeal Treatment for Methotrexate Poisoning: Systematic Review and Recommendations from the EXTRIP Workgroup. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2022;17(4):602–622. doi: 10.2215/CJN.08030621
- [31] Merck Sharp & Dohme B.V. Resumo das Características do Medicamento - Keytruda 25 mg/ml. Países Baixos, 2020.
- [32] Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. McGraw-Hill Education. Estados Unidos da América, 2018. Capítulo 55. ISBN: 978-1-259-64115-2
- [33] Li C, Faiz SA, Boysen-Osborn M, et al. Immune Checkpoint Inhibitor-associated Pneumonitis: A Narrative Review. *West J Emerg Med*. 2025;26(2):210–218. doi: 10.5811/westjem.20305
- [34] Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology*. 2021;39(36):4073–4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440

- [35] Zhou X, Xu Y, Ying Y, et al. Risk factors for checkpoint inhibitor pneumonitis in lung cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Immunology*. 2025;16:1607170. doi: 10.3389/fimmu.2025.1607170
- [36] Beattie J, Rizvi H, Fuentes P, et al. Success and failure of additional immune modulators in steroid-refractory/resistant pneumonitis related to immune checkpoint blockade. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2021;9(2). doi: 10.1136/jitc-2020-001884
- [37] Instituto Nacional de Estatística. Mais de metade da população adulta com excesso de peso ou obesidade - 2022. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=715367569&DESTAQUESmodo=2. Acedido a 19 de agosto de 2025
- [38] Serviço Nacional de Saúde. Obesidade. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-cronicas/obesidade/>. Acedido a 20 de agosto de 2025
- [39] Organização Mundial de Saúde. Obesity and Overweight. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acedido a 20 de agosto de 2025
- [40] Chu J, Zhang H, Wu Y, et al. Efficacy of lifestyle modification combined with GLP-1 receptor agonists on body weight and cardiometabolic biomarkers in individuals with overweight or obesity: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2025;88:103464. doi: 10.1016/j.eclinm.2025.103464
- [41] Novo Nordisk A/S. Resumo das Características do Medicamento – Ozempic 0,25mg. Dinamarca, 2022.
- [42] Novo Nordisk, A/S. Resumo das Características do Medicamento – Victoza 6 mg/ml. Dinamarca, 2014.
- [43] Eli Lilly Nederland, B.V. Resumo das Características do Medicamento – Mounjaro 5 mg. Países Baixos, 2022.
- [44] Patel JP, Hardaswani D, Patel J, et al. Comparative Effectiveness of Semaglutide, Liraglutide, Orlistat, and Phentermine for Weight Loss in Obese Individuals: A Systematic Review. *Cureus*. 2025;17(3):e80321. doi: 10.7759/cureus.80321

- [45] Zentiva Portugal, Lda. Resumo das Características do Medicamento – Orlistato Zentiva 120mg. Portugal, 2016.
- [46] Bello NT, Hajnal A. Dopamine and binge eating behaviors. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*. 2010;97(1):25-33. doi:10.1016/j.pbb.2010.04.016
- [47] Agência Europeia do Medicamento. Mysimba. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mysimba>. Acedido a 9 de setembro de 2025
- [48] Orexigen Therapeutics Ireland Limited. Resumo das Características do Medicamento – Mysimba. Irlanda, 2020.
- [49] Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*. 2014;84:1–11. doi: 10.1016/j.phrs.2014.04.004
- [50] Ferraz Barbosa B, Aquino de Moraes FC, Bordignon Barbosa C, et al. Efficacy and Safety of Setmelanotide, a Melanocortin-4 Receptor Agonist, for Obese Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Personalized Medicine*. 2023;13(10):1460. Published 2023 Oct 4. doi:10.3390/jpm13101460
- [51] Onakpoya IJ, Lee JJ, Mahtani KR, Aronson JK, Heneghan CJ. Naltrexone-bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;86(4):646-667. doi:10.1111/bcp.14210
- [52] Ermer, JC, Pennick, M. e Frick, G. Lisdexamfetamine Dimesylate: Prodrug Delivery, Amphetamine Exposure and Duration of Efficacy. *Clinical Drug Investigation*. 2016; 36,341–356. <https://doi.org/10.1007/s40261-015-0354-y>
- [53] Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch. Resumo das Características do Medicamento – Elvanse 50 mg. Irlanda, 2024.
- [54] Schneider E, Higgs S, Dourish CT. Lisdexamfetamine and binge-eating disorder: A systematic review and meta-analysis of the preclinical and clinical data with a focus on mechanism of drug action in treating the disorder. *European Neuropsychopharmacology*. 2021;53:49–78. doi: 10.1016/j.euroneuro.2021.08.001
- [55] McElroy SL, Hudson J, Ferreira-Cornwell MC, et al. Lisdexamfetamine Dimesylate for Adults with Moderate to Severe Binge Eating Disorder: Results of Two Pivotal Phase 3

- Randomized Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(5):1251–1260. doi: 10.1038/npp.2015.275
- [56] Culver DA. Treatment of pulmonary sarcoidosis refractory to initial therapy. Disponível em: UpToDate, Wolters Kluwer. Acedido a 15 de julho de 2025
- [57] Bechman K, Biddle K, Miracle A, et al. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of biologic and targeted synthetic therapies in sarcoidosis. *Thorax*. 2025. doi: 10.1136/thorax-2025-223014
- [58] Baughman RP, Valeyre D, Korsten P, et al. ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. 2021;58(6). doi: 10.1183/13993003.04079-2020
- [59] Agência Europeia do Medicamento. Xeljanz. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xeljanz>. Acedido a 1 de agosto de 2025
- [60] Pfizer Europe MA EEIG. Resumo das Características do Medicamento - Xeljanz 5 mg. Bruxelas, Bélgica, 2022.
- [61] Wang A, Singh K, Ibrahim W, et al. The Promise of JAK Inhibitors for Treatment of Sarcoidosis and Other Inflammatory Disorders with Macrophage Activation: A Review of the Literature. *Yale Journal of Biology and Medicine*. 2020;93(1):187–195.
- [62] Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 14th ed. Education M-H, editor. Estados Unidos da América, 2018. Capítulo 36. ISBN: 978-1-259-64115-2
- [63] Damsky W, Wang A, Kim DJ, et al. Inhibition of type 1 immunity with tofacitinib is associated with marked improvement in longstanding sarcoidosis. *Nature Communications*. 2022;13(1):3140. doi: 10.1038/s41467-022-30615-x
- [64] Rosenbaum JT, Pasadhika S, Crouser ED, et al. Hypothesis: sarcoidosis is a STAT1-mediated disease. *Clinical Immunology*. 2009;132(2):174–183. doi: 10.1016/j.clim.2009.04.010
- [65] Damsky W, Young BD, Sloan B, et al. Treatment of Multiorgan Sarcoidosis With Tofacitinib. *American College of Rheumatology*. 2020;2(2):106–109. doi: 10.1002/acr2.11112

Anexos

Anexo 1 - Tabela de compatibilidade de SyrSpend® SF com substâncias ativas.

SyrSpend® SF

Compatibility table



Active pharmaceutical Ingredient (API)	Concentration	Physical and chemical stability (days)	Storage	Physical and chemical stability (days) [§]	Physical and chemical stability (days) [§]	Storage
Prednisone ^{*, 25}	5 mg/mL	60				
Prednisolone sodium phosphate [†]	1.5 mg/mL	30	 			
Pregabalin ²⁰	20 mg/mL	90	 			
Procarbazine ^{*, 41, 42}	10 mg/mL	30				
Promethazine HCl	2 mg/mL	50 [*]	 			
Propranolol HCl ^{†1, 19, 28}	0.5 mg/mL	90				
	1 mg/mL	90				
	5 mg/mL	90				
Propylthiouracil ²¹	5 mg/mL	90	 			
Pyrazinamide ^{*, 26, 28}	100 mg/mL	90	 			
Pyridoxine HCl (vit. B6) ²	50 mg/mL	90	 			
Pyrimethamine ^{*, 40}	5 mg/mL	60				
Quinidine sulfate ²¹	10 mg/mL	90	 			
Rabeprazole ¹⁸	3 mg/mL					
Ranitidine HCl [†]	14 mg/mL	58 / 36				
Riboflavin (vit. B2) ²⁰	10 mg/mL	90				
Rifampicin (rifampicin) ¹²	25 mg/mL	60				
Sertraline HCl ¹⁶	10 mg/mL	90				

● Compatible combination
 ● Combination not recommended
 2-8 °C
15-25 °C Storage temperature

Anexo 2 - Ficha técnica de preparação de suspensão oral de pirazinamida 10%.



Serviços Farmacêuticos

Ficha Técnica de Preparação

Suspensão oral de Pirazinamida 10 % (100 mg/ml) - 150 ml

Lote Interno: HSS 0178 / 2025 /P

Forma Farmacêutica: Suspensão Oral

Quantidade a Preparar: 2 Frascos

Data da Preparação: 14/08/2025

Matérias-Primas	Nº de Lote	Prazo de Validade	Origem	Quantidade para 150 ml	Quantidade calculada
PIRAZINAMIDA 500 MG (cápsulas ou comprimidos)				15000 mg = 30 cp. /cáps.	30000 mg = 60 cp/cáps.
Essência de banana 10% (P/V) FGP B.17.				3 gotas	6 gotas
Syrspend®SF pH4 Liquid Neutro				q.b.p. 150 ml	q.b.p 300 ml (≈ 300 ml)

Material:

- 1 Almofariz de porcelana;
- 1 Proveta graduada de 250 ml;
- 1 Proveta rolhada de 500 ml;

Material de Embalagem:

- 2 Frascos de Vidro âmbar, tipo III (FP IX)
- Capacidade do recipiente: 150 ml

Preparação:

1. Verificar o estado de limpeza do material;
2. Abrir e despejar o conteúdo de 60 cápsulas de Pirazinamida ou comprimidos num almofariz de porcelana (= 30000 mg) e pulverizar até obtenção de pó fino;
4. Adicionar um pouco de Syrspend® ao almofariz e homogeneizar até obter uma suspensão uniforme;
5. Transferir com o auxílio da vareta o conteúdo do almofariz para a proveta;
6. Adicionar mais um pouco de Syrspend® ao almofariz, lavando-o e transferir o conteúdo para a proveta;
7. Repetir o processo até obter 90% do volume final, adicionar essência de banana e homogeneizar;
8. Medir pH, verificar se está entre 4 e 5.
9. Perfazer os 300 ml com o Syrspend®SF pH4 Liquid Neutro e homogeneizar;
10. Transferir aliquotas de 150 ml para cada frasco de vidro âmbar a preparar e selar com tampa adequada; Embalar e rotular

Rúbrica do
Operador:

Conservação e validade:

Estável durante 90 dias após a data de preparação;
Conservar no frigorífico, ao abrigo da luz;
Agitar antes de usar.

Rótulo:

	Serviços Farmacêuticos
Suspensão oral de Pirazinamida 10% (m/v)	
100 mg/ml (150 ml)	
Conservar entre 2°C e 8°C	
Agitar antes de usar e proteger da luz	
Nº Lote: HSS 0178/ 2025 /P	
Data da preparação:	14/08/2025
Data de Validade:	12/11/2025 (90 dias)

Verificação:

Ensaio	Especificação	Resultado		Rúbrica do Supervisor
		Conforme	Não conforme	
1. Características Organolépticas				
1.1. Cor	Suspensão esbranquiçada			
Verificar conformidade com a especificação.				
1.2. Odor	Odor característico a banana			
Verificar conformidade com a especificação.				
1.3. Aspecto	Aspecto homogéneo, após agitação			
Agitar a solução e verificar a conformidade com a especificação.				
2. pH				
Imergir uma tira de papel indicador ou eléctrodo de medição de pH na solução e registar a leitura.	Entre 4,0 e 5,0			
Leitura: _____				
3. Quantidade				
Antes do enchimento verificar, em proveta graduada, o volume da preparação	_____ ml ($\pm 5\%$) (quantidade a preparar)			
4. Rotulagem				
Verificar conformidade da rotulagem com a especificação	Susp. oral de Pirazinamida 10% 100 mg/ml (150 ml)			
	Validade: 90 dias			
Aprovado: _____		Rejeitado: _____		
Supervisor: _____		Data: __ / __ / __		

Indicações terapêuticas:

Tuberculose

Posologia Habitual:**Dose pediátrica recomendada:**50mg/Kg/ dose (5ml/kg/dose), até ao máximo de 4g (400 ml) por semana- Tomados 2 vezes por semana

15 a 20mg/Kg/dia (1,5 a 2ml/Kg/dia), até ao máximo de 2g (200 ml) por dia -tomados uma vez ao dia

Observações:

Deve ser protegida da luz

Bibliografia:

Formulário Galénico Português - 2001 (1ª Adenda - 2005); Tecnologia Farmacéutica - Volume I, Prista LN, Alves AC, Morgado R, Fundação Calouste Gulbenkian, 5ª Edição; Manipulação Magistral de Medicamentos em Pediatria, Souza GB, Pharmabooks, 2003; The Index Merck, 1976 - 9ª Edição; Pyrazinamide Oral Suspension - Sick Kids Pharmacy, Abril 2007; Farmacopeia Portuguesa VIII, 2005; Prontuário Terapêutico 9, INFARMED, 2010; Formulação em Pediatria: Preparação e Avaliação de uma Forma Magistral Líquida Oral de Pirazinamida - Dissertação para obtenção do grau de mestre em farmácia hospitalar de Marina Albuquerque, 2007.

Anexo 3 - Algoritmo de tratamento sugerido de acordo com o grau de severidade da pneumonite, segundo as diretrizes da *American Society of Clinical Oncology* ^[34].

3.1. Pneumonitis

Workup and evaluation	
Should include the following: Pulse oximetry and CT chest ¹²³ preferably with contrast if concerned for other etiologies such as pulmonary embolus. For G2 or higher, may include the following infectious workup: nasal swab, sputum culture, and sensitivity, blood culture and sensitivity, urine culture, and sensitivity. COVID-19 evaluation—per institutional guidelines where relevant.	
Grading	Management
G1: Asymptomatic; confined to one lobe of the lung or < 25% of lung parenchyma; clinical or diagnostic observations only	Hold ICPI or proceed with close monitoring. Monitor patients weekly with history and physical examination, pulse oximetry; may also offer chest imaging (CXR, CT) if uncertain diagnosis and/or to follow progress. Repeat chest imaging in 3-4 weeks or sooner if patient becomes symptomatic. In patients who have had baseline testing, may offer a repeat spirometry or DLCO in 3-4 weeks. May resume ICPI with radiographic evidence of improvement or resolution if held. If no improvement, should treat as G2.
G2: Symptomatic; Involves more than one lobe of the lung or 25%-50% of lung parenchyma; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Hold ICPI until clinical improvement to ≤ G1. Prednisone 1-2 mg/kg/d and taper over 4-6 weeks. Consider bronchoscopy with BAL ± transbronchial biopsy. Consider empiric antibiotics if infection remains in the differential diagnosis after workup. Monitor at least once per week with history and physical examination, pulse oximetry, consider radiologic imaging; if no clinical improvement after 48-72 hours of prednisone, treat as grade 3. Pulmonary and infectious disease consults if necessary.
G3: Severe symptoms; Hospitalization required; Involves all lung lobes or > 50% of lung parenchyma; limiting self-care ADL; oxygen indicated.	Permanently discontinue ICPI. Empiric antibiotics may be considered. Methylprednisolone IV 1-2 mg/kg/d.
G4: Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (intubation)	If no improvement after 48 hours, may add immunosuppressive agent. Options include infliximab or mycophenolate mofetil IV or IVIG or cyclophosphamide (See Table A2 for dosing). Taper corticosteroids over 4-6 weeks ^a . Pulmonary and infectious disease consults if necessary. May consider bronchoscopy with BAL ± transbronchial biopsy if patient can tolerate.

Abbreviations: ADL, activity of daily living; BAL, bronchoalveolar lavage; CT, computed tomography; CXR, chest x-ray; DLCO, diffusing capacity of lung for carbon monoxide; ICPI, immune checkpoint inhibitor; IV, intravenous; IVIG, intravenous immune globulin.

^aSubset of patients may develop chronic pneumonitis and may require longer taper. Chronic pneumonitis is a described phenomenon where the incidence is not known, but < 2%.¹¹¹

Anexo 4 - Lista de verificação para o prescriptor para tratamento com Mysimba®.

LISTA DE VERIFICAÇÃO PARA O PRESCRITOR ANTES E DURANTE O TRATAMENTO COM MYSIMBA[▼] (naltrexona/bupropiom)

Antes de prescrever Mysimba, leia o **Resumo das Características do Medicamento (RCM)**

Avaliação inicial ☐ Avaliação após 16 semanas ☐ Avaliação anual ☐ Data da avaliação

Mysimba é indicado, como adjuvante de uma dieta baixa em calorias e com aumento da atividade física, para tratamento do peso em doentes adultos (≥ 18 anos) com um Índice de Massa Corporal (IMC) de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesos) ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (excesso de peso) na presença de uma ou mais comorbidades relacionadas com o peso (por ex., diabetes de tipo 2, dislipidemia ou hipertensão controlada).

Dados do doente

Homem ☐ Mulher ☐

Não deve ser administrado durante a gravidez ou amamentação, pelo que qualquer possibilidade de gravidez deve ser excluída.

Idade (anos) Peso (kg) Altura (m) IMC (kg/m^2)
Hipertensão ☐ Dislipidemia ☐ FC (bpm)
Tabagismo ☐ Outro fator de risco CV ☐
Diabetes ☐ TA atual (mm Hg)

Contraindicações

NÃO PRESCREVER
se o doente tem qualquer
uma destas condições:

- Hipertensão não controlada ☐
- Insuficiência hepática grave ou insuficiência renal terminal ☐
- Distúrbio convulsivo, história de convulsões ou tumor do SNC conhecido ☐
- Tratamento da síndrome de abstinência aguda de álcool, benzodiazepinas ou de opiáceos ☐
- Diagnóstico atual ou anterior de bulimia ou anorexia nervosa ☐
- História de distúrbio bipolar ☐
- Tratamento atual com bupropiom ou naltrexona ☐
- Tratamento atual com agonistas opiáceos ☐
- Tratamento com um IMAD nos últimos 14 dias ☐

Os doentes com qualquer um destes fatores têm um risco acrescido de reações adversas.
O tratamento só deve ser iniciado ou mantido após completa avaliação dos possíveis benefícios e riscos (ver secção 4.4 do RCM para informação completa)

- Insuficiência renal moderada ou grave **[(necessário ajustar a dose) se o doente for diabético, idoso ou com risco elevado de compromisso renal; deve avaliar-se a TFGe antes de iniciar a terapêutica com Mysimba]** ☐
- Insuficiência hepática ligeira **(necessário ajustar a dose)**, insuficiência hepática moderada **(tratamento não recomendado)** ☐
- Hipertensão controlada **(potencial risco de aumento da tensão arterial)** ☐
- Angina de peito ou história recente de enfarte do miocárdio ☐
- História de mania ☐
- Depressão ou Ideação suicida/história de tentativa de suicídio ☐
- Fatores de risco de convulsões** (história de traumatismo craniano, episódios de hipoglicemia devido a tratamento da diabetes, medicação concomitante que pode baixar o limiar convulsivo, tais como: antipsicóticos, antidepressivos, antimaláricos, tramadol, teofilina, esteroides sistémicos, quinolonas ou anti-histamínicos sedativos) ☐

Não iniciar ou continuar o tratamento se houver preocupações com a segurança ou tolerabilidade do tratamento. O tratamento com Mysimba deve ser descontinuado após 16 semanas ou após avaliação anual, se os doentes não tiverem perdido pelo menos 5% do seu peso corporal inicial (Secção 4.1 e 4.2 do RCM).

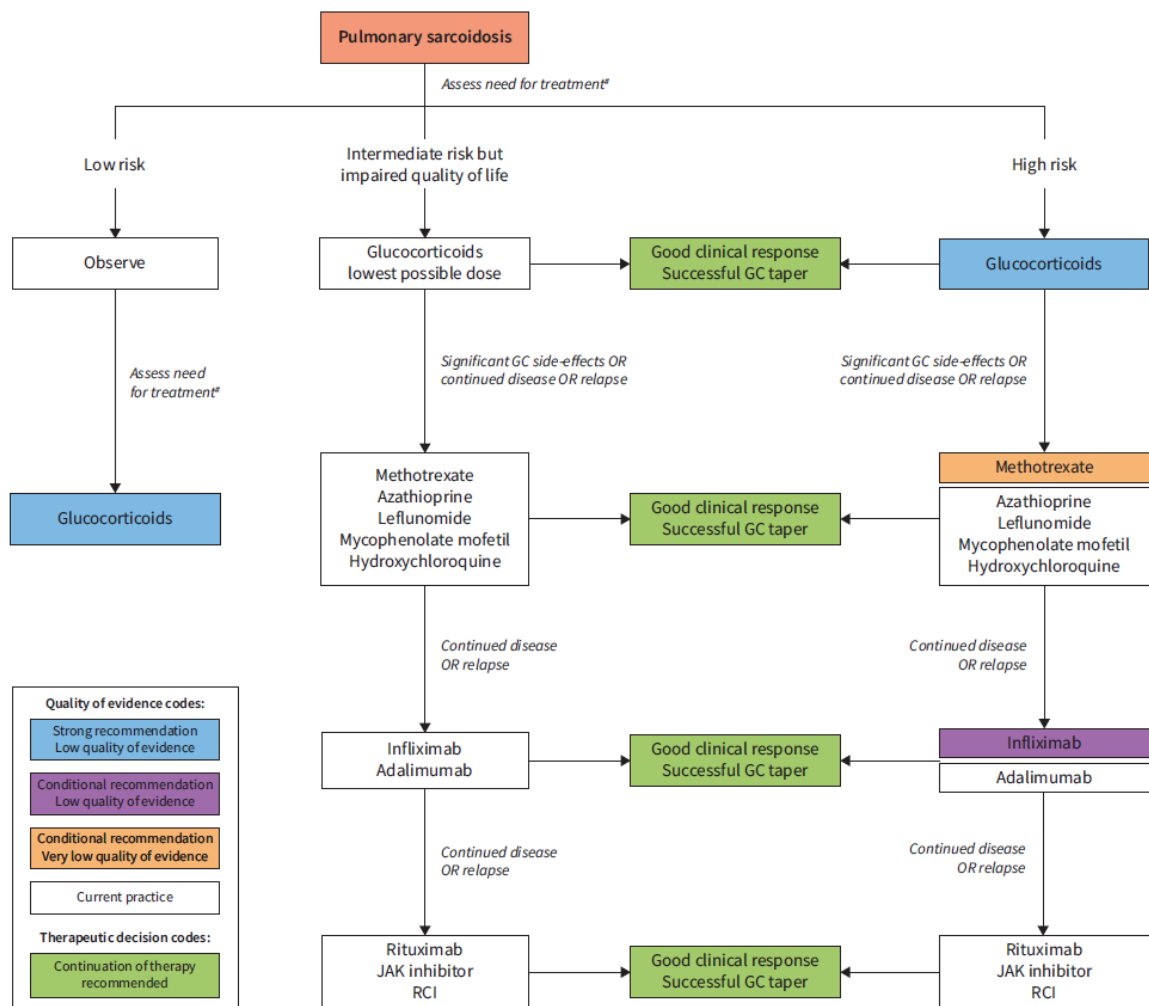
Iniciar/continuar tratamento? Sim ☐ Não ☐

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Pede-se aos Profissionais de Saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas para: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoam>, e-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt, ou para Orixigen/Medifar, usando o tel. +351 800 509 600 ou o email: mysimba.questoes@medifar.pt

Para informação detalhada sobre o medicamento consulte por favor o RCM, disponível em <http://www.infarmed.pt> (Infomed)

Versão 3 de 05/2025 - Esta lista constitui uma obrigação para o uso seguro do medicamento e foi desenvolvida com o acordo do INFARMED, I.P.

Anexo 5 - Linhas de tratamento recomendadas pela *European Respiratory Society* *Guideline* para a sarcoidose pulmonar ^[58].





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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