



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Catarina Isabel Rego Ferreira de Almeida

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Catarina Isabel Rego Ferreira de Almeida

Hospital *Budapesti Szent Margit Kórház*

(22 de janeiro a 18 de abril de 2025)

Farmácia do Parque

(28 de abril a 5 de agosto de 2025)

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Tibor Tátrai

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Ana Teixeira

(outubro 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, 1 de outubro de 2025

Catarina Isabel Rego Ferreira de Almeida

Resumo

O estágio curricular, integrado na etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, constitui uma oportunidade de aprofundamento científico e profissional. Este relatório apresenta as atividades desenvolvidas e os principais temas abordados ao longo de seis meses, dos quais três decorreram no hospital *Szent Margit Kórház*, em Budapeste, e três na Farmácia do Parque, em Guimarães. A experiência permitiu-me consolidar e aprimorar competências técnicas, científicas, profissionais e pessoais, essenciais para o exercício da prática farmacêutica.

O presente documento está estruturado em duas partes principais. Primeiramente, aborda ambas as experiências de estágio, com as respetivas contextualizações e cronogramas das atividades realizadas. Adicionalmente, encontram-se detalhadas seis atividades desenvolvidas ao longo do período de estágio. Enquadradas na farmácia hospitalar, abordo a preparação magistral de 100g de creme de propionato de clobetasol 0,125 mg/g, para tratamento de dermatite atópica grave, a reconciliação terapêutica de uma paciente anémica polimedicada, em contexto de internamento hospitalar e a pesquisa para o desenvolvimento de um protocolo oncológico, em caso de extravasamento na terapêutica anticancerígena sistémica. Na parte de farmácia comunitária, destaco numa primeira instância, a preparação individualizada de medicação na adesão à terapêutica, a utilização da contraceção oral de emergência e o papel do farmacêutico no seu aconselhamento e, por fim, o papel do farmacêutico na gestão de infeções urinárias em doentes com diabetes *mellitus*.

Na segunda componente do relatório estão desenvolvidos dois temas, considerados pertinentes no contexto de farmácia comunitária. O primeiro retrata o desenvolvimento do metotrexato e as perspetivas futuras para a melhoria da qualidade de vida dos utentes sob esta terapêutica. Por outro lado, o segundo tema está relacionado com o desenvolvimento de Herpes Zoster e o impacto da vacinação, como prevenção da demência.

Em suma, este relatório tem como objetivo evidenciar as competências desenvolvidas durante o estágio e demonstrar a aptidão para articular o conhecimento científico com a prática profissional, enquanto farmacêutica.

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia do Porto, a todos os professores e colegas, por me desafiarem, dia após dia, ao longo destes cinco anos. Foi aqui e convosco que cresci, em todas as aulas e projetos, a nível pessoal e profissional.

Ao meu orientador, Professor Doutor Carlos Manuel Magalhães Afonso, por toda a sua disponibilidade e conselhos essenciais para a realização deste relatório.

Ao Dr. Tibor Tátrai e a toda a equipa do hospital *Szent Margit Kórház*, por me terem integrado na sua equipa, pela oportunidade de participação em diversos eventos extraordinários e pelos conhecimentos transmitidos ao longo dos três meses.

À Dra. Ana Teixeira e a toda a equipa da Farmácia do Parque, por me terem acolhido como um membro da equipa desde início. Agradecer também pelos conhecimentos partilhados, pela cumplicidade, espírito de entreajuda e pelo ambiente maravilhoso.

À minha mãe, o meu porto de abrigo, o meu maior exemplo. És a mulher maravilha e contigo aprendi que o saber não ocupa lugar, que somos capazes de tudo. Obrigada por me ensinares que é possível estarmos em todo o lado ao mesmo tempo, e darmos sempre 100% de nós. Ao meu pai, que todos os dias me demonstra o que querer é poder e que, com empenho, dedicação e resiliência, podemos alcançar todos os nossos objetivos. Obrigada pelo vosso apoio incondicional e por todas as experiências que me proporcionaram, para que pudesse hoje ser quem sou.

À minha irmã, a minha princesa, a minha melhor amiga. Que todos os dias eu consiga ser o teu exemplo da mesma maneira que tu és o meu orgulho! És a minha força, o meu colo e abraço, a minha pessoa. Nunca cresças, porque até sermos velhinhas, eu e tu, vamos viver no nosso conto de fadas, e seremos felizes para sempre.

Aos meus avós, Rosa e António, por me ouvirem e me acompanharem durante todo o percurso, estando sempre presentes e atentos. Obrigada por todo o carinho e motivação para persistir, um dia de cada vez, mas sempre com vontade de terminar com distinção.

Com um amor e saudade imensos, agradeço também o meus avós, Nanda e Nando. Avô, por me ensinares toda a matemática desde pequenina, por me ires buscar à escola e não largares a minha mão. Obrigada por estares sempre ao meu lado. Avó, o meu anjo da guarda, uma das minhas maiores inspirações. Para além de uma grande avó, mãe e irmã, foste uma grande mulher, que me apoiou incondicionalmente no sucesso. Levo conselhos para a vida e lições de moral que nunca esquecerei. Todos os dias sinto o vosso apoio e espero deixar-vos orgulhosos.

Ao Simão, pela paciência, pelas palavras de encorajamento e por permaneceres, mesmo quando o stress e o medo se apoderam de mim. Obrigada pelo amor, ternura e

pelo sorriso aconchegante, que me dá força para continuar e alcançar os meus objetivos. As minhas conquistas são tuas e as tuas são minhas.

Às minhas meninas, Aninhas, Xanocas, Bia e Mergs, por serem a família que escolhi e por partilharem comigo os sucessos e dissabores. Um grupo criado na faculdade e fortificado ano após ano, problema após problema, festa após festa e viagem após viagem. Como sabem, eu vivo na Disney, por isso nada melhor para vos descrever do que isto: se minha vida fosse um filme, seriam as minhas fadas madrinhas.

À natação, a toda a equipa e às amizades que levo para a vida. Este desporto ensinou-me disciplina, organização e força de vontade, essenciais para a conclusão deste percurso académico e profissional. Sem o desporto, sou um peixe fora de água, com a necessidade de ver a progressão diária que se reflete nos resultados desportivos e académicos.

A todos os projetos em que me envolvi ao longo dos 5 anos, com um especial agradecimento à nowScience e a toda a equipa. Aqui tive a oportunidade de desenvolver as minhas hard e soft skills e de crescer enquanto pessoa, enquanto fazia mudanças na vida de outros.

A todas estas pessoas, que me acompanharam e me viram crescer, muito obrigada. O futuro é ainda incerto, mas neste momento está na hora de abrir asas e voar.

“When life gets you down, you know what you got to do?

Just keep swimming”

Finding Nemo -

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Tabelas	ix
Índice de Figuras	ix
Índice de Anexos	ix
Lista de abreviaturas	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2 - Cronograma e sua explicação	2
3 – Exemplos de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: Preparação magistral de 100g de creme de propionato de clobetasol 0,125 mg/g, para tratamento de dermatite atópica grave	4
Atividade 2: Reconciliação Terapêutica de uma paciente anémica polimedicada em contexto de internamento hospitalar	6
Atividade 3: Pesquisa para o desenvolvimento de um protocolo oncológico em caso de extravasamento na terapêutica anticancerígena sistémica	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1 - Contextualização do estágio curricular	11
2 - Cronograma e sua explicação	12
3 – Exemplos de atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: A preparação individualizada de medicação na adesão à terapêutica	14
Atividade 2: Contraceção oral de emergência: a sua utilização e o papel do farmacêutico no aconselhamento	16
Atividade 3: Formação interna sobre papel do farmacêutico na gestão de infeções urinárias, em doentes com diabetes <i>mellitus</i>	17

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	20
Tema 1 – O desenvolvimento do Metotrexato e as perspetivas futuras para melhoria na qualidade de vida do utente	20
1. Introdução	20
2. Caracterização da molécula	20
3. Desenvolvimento do fármaco	20
4. Formulações disponíveis e indicações terapêuticas	24
5. Impacto na qualidade de vida do utente	26
6. Perspetivas futuras.....	28
7. Conclusão	29
Tema 2 – <i>Herpes Zoster</i> – o impacto da vacinação na prevenção da demência	30
1. Introdução	30
2. Identificação de Herpes Zóster	30
3. Vacinação contra VVZ e Nevralgia Pós-Herpética.....	33
4. Enquadramento geral da demência.....	35
5. Associação entre Herpes Zóster e o risco de demência	37
6. Conclusão	39
Conclusão global	40
Bibliografia	41
Anexos.....	49

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar.	2
Tabela 2. Guia Terapêutico anterior à Reconciliação	7
Tabela 3. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.	12

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismo de ação do metotrexato (MTX) no metabolismo dos folatos e na via das purinas..	23
Figura 2. Mecanismo de inibição da via NF-kB, JAK/STAT e p38MAPK pelo MTX.....	24
Figura 3. Mecanismo de ação proposto para a relação entre a reativação de VVZ e a neurodegeneração.	37

Índice de Anexos

Anexo 1. Análises Laboratoriais da doente com anemia em contexto hospitalar.....	49
Anexo 2. Exemplar da folha de seguimento do utente utilizada na preparação individualizada de medicação	51
Anexo 3. Dispositivo final da preparação individualizada de medicação do utente FP001	52
Anexo 4. Guia Terapêutico do utente FP001.....	53
Anexo 5. Apresentação da formação interna à equipa da Farmácia do Parque: "Intervenção Farmacêutica: ITUs nos utentes sob terapêutica para diabetes <i>mellitus</i> "	54

Lista de abreviaturas

ADA	Adenosina desaminase
AICAR	5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonuclease
AMPDA	AMP desaminase
ATIC	AICAR transformilase / IMP ciclohidrolase
COE	Contraceção oral de emergência
DHFR	Dihidrofolato redutase
DM	Diabetes <i>mellitus</i>
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dTMP	Desoxitimidina monofosfato
FAICAR	5-formamidoimidazol-4-carboxamida ribonucleótico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FLS	Células sinovais fibroblásticas
HZ	Herpes Zoster
IMP	Inosina monofosfato
IL	Interleucina
ITU	Infeções do trato urinário
JNK	Quinase N-terminal de c-Jun
LincRNAp21	RNA longo não codificante de p21
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
MET	Metionina
MNSRM	Medicamento não sujeito a receita médica
MSRM	Medicamento sujeito a receita médica
MTX	Metotrexato
NF-kB	Fator de transcrição nuclear kappa B
NP	Nanopartículas

PIM	Preparação individualizada da medicação
RANKL	ligando do recetor ativo de NF-kB
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RELA	subunidade p65 do NF-kB
RNA	Ácido ribonucleico
SAM	S-adenosilmetionina
SGLT2	Co-transportador sódio-glicose 2
SNC	Sistema nervoso central
SNS	Sistema Nacional de Saúde
THF	Tetrahidrofolato
TYMS	Timidilatos sintetase
VVZ	Vírus <i>varicella-zoster</i>

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

Tive o prazer de realizar o meu estágio curricular em farmácia hospitalar durante os meses de janeiro a abril de 2025, no *Szent Margit Kórház*, um hospital público em Budapeste, na Hungria, ao abrigo do programa ERASMUS+.

Após a II Guerra Mundial, o hospital inaugurado em 1897, passou por diversas transformações de cariz interno, sendo declarado oficialmente um hospital militar em 1944. Após a reabertura dos serviços hospitalares na década de 90, o hospital adquiriu a organização institucional que se mantém até hoje, com uma capacidade de cerca de 400 camas divididas por cerca de 30 especialidades médicas. ^[1]

A farmácia deste hospital apresenta diversos departamentos, dentro dos quais alguns apresentam um funcionamento distinto, relativamente à farmácia hospitalar em Portugal. Durante o estágio, o meu excelentíssimo tutor, Dr. Tibor Tatrái, Chefe Farmacêutico, permitiu a minha integração e das minhas colegas na equipa constituída, na sua totalidade por 7 farmacêuticos e 10 técnicos auxiliares de farmácia, além do pessoal administrativo. No decorrer do estágio o Dr. Tibor Tatrái assumiu funções como Diretor Médico Geral Adjunto do hospital, passando a Dra. Katalin Kucsera a Chefe Farmacêutica. Toda a equipa descrita anteriormente está distribuída pelos diversos departamentos, sendo estes: Farmácia Clínica, Farmácia Comunitária Hospitalar, Ensaio Clínicos com Preparação de Citotóxicos e Farmácia Hospitalar Galénica. Relativamente ao horário laboral, a Farmácia Hospitalar propriamente dita funciona no período das 7h30 às 15h30, de segunda a sexta-feira e a Farmácia Comunitária Hospitalar tem um funcionamento das 8h às 17h, de segunda a quinta-feira e das 8h às 15h à sexta-feira. Ambos departamentos estão encerrados durante o fim de semana.

A Hungria apresenta um sistema de saúde público semelhante ao português, tendo sido possível verificar diversas semelhanças nos seus pontos fortes, mas também identificar problemáticas: a falta de medicação, equipamentos e número de profissionais de saúde. No que concerne a saúde populacional, as doenças cardiovasculares, oncológicas, respiratórias e hepáticas são as de maior incidência, tal como em Portugal.

2 - Cronograma e sua explicação

A tabela 1 sintetiza as principais atividades realizadas ao longo de 3 meses, no decorrer do estágio curricular na farmácia do hospital SMK.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar.

Atividades	janeiro	fevereiro	março	abril
Farmácia Clínica	✓	✓	✓	✓
Preparação de fórmulas magistrais e de preparados oficinais	✓	✓	✓	✓
Armazenamento e gestão de stock	✓	✓	✓	✓
Validação de prescrições		✓	✓	✓
Análise de ensaios clínicos			✓	✓
Verificação da preparação de citostáticos			✓	✓

Durante os 3 meses de estágio na farmácia hospitalar do *Szént Margit Korház*, eu e as minhas colegas fomos integradas na equipa da Farmácia Hospitalar. Foram-nos explicadas as diversas funções e cargos dos elementos, desde as responsabilidades financeiras, farmacológicas, produção de manipulados e, armazenamento e gestão de stocks, sendo esta última, a atividade com a qual contei primeiramente. De seguida, realizei outras atividades, nomeadamente a preparação de fórmulas magistrais e preparados oficinais no laboratório da farmácia hospitalar, com base na Farmacopeia Europeia. As receitas para a preparação destes medicamentos eram escritas manualmente e entregues ao farmacêutico responsável diretamente. Após a sua análise, todos os passos do procedimento eram registados em papel, uma vez que o sistema informático utilizado estava em atualização durante o período do nosso estágio. Toda a documentação era posteriormente armazenada num local seguro dentro do laboratório, durante o tempo previsto na lei, de modo a evitar constrangimentos futuros.

No decorrer do mês de janeiro pude acompanhar as várias farmacêuticas que integravam a equipa da Farmácia Clínica, nos departamentos de Nefrologia e Cuidados Intensivos. Ao longo dos meses, pude participar nas reuniões multidisciplinares de cada departamento, assim como nas rondas realizadas com os profissionais de saúde e com os doentes. A barreira linguística foi um fator negativo para a compreensão total das respostas dos doentes, uma vez que na sua maioria apenas falava húngaro, contudo todos os profissionais fizeram questão de traduzir. Adicionalmente, pude integrar a equipa do hospital *Péterfy Sándor Utcai*, onde participei ativamente na reconciliação terapêutica dos

pacientes, através de questões colocadas diretamente ao paciente, da análise da sua terapêutica pós cirúrgica ou da análise sua medicação habitual. Neste caso, após ponderar o estado clínico do paciente, era sempre indagada a necessidade de alterar a terapêutica instaurada. Enquanto acompanhava os diferentes farmacêuticos clínicos contactei diretamente com os pacientes e esclareci várias questões que, foram importantíssimas para a reconciliação da terapêutica, sendo esta uma das atividades que irei abordar posteriormente.

Com o decorrer do estágio pude também acompanhar o dia-a-dia dos farmacêuticos em ambiente ambulatorio, onde realizei a validação de prescrições e dispensa de medicação. De ressaltar que, na Hungria, a farmácia de ambulatorio funciona como farmácia comunitária, logo qualquer indivíduo se pode deslocar à mesma para levantar a sua medicação habitual ou mesmo MNRSM e dispositivos médicos.

Posteriormente, a meio do estágio contactei com o laboratório de citostáticos, localizado numa parte diferente do hospital, com acesso restrito apenas à equipa responsável. Este incluía a câmara e duas antecâmaras, destinadas ao armazenamento da medicação necessária para a preparação dos citostáticos e do material adicional. Estes eram acondicionados em condições de temperatura e pressão adequadas, sendo desinfetados antes de serem introduzidos na câmara de preparação. Neste departamento é essencial o cuidado extra, uma vez que tudo deve ser estéril e, o técnico está exposto a radiação perigosa. Nesta área, verifiquei a preparação de citostáticos, as regras para os mesmos e realizei algumas pesquisas para o desenvolvimento de documentação e novos protocolos. Durante o período do estágio, os ensaios clínicos que decorreram no hospital eram apenas no departamento de Oncologia, pelo que o farmacêutico estava encarregue de seguir e analisar os mesmos.

Para além destas atividades, foram-nos proporcionadas outras oportunidades, tais como a participação num congresso nacional e visitas às faculdades de farmácia de Budapeste. Todas as experiências foram enriquecedoras e culminaram para a melhor compreensão do papel do farmacêutico hospitalar.

3 – Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação magistral de 100g de creme de propionato de clobetasol 0,125 mg/g, para tratamento de dermatite atópica grave.

Contextualização:

O setor dermatológico está em permanente evolução, no entanto, persiste a procura pelo produto “ideal” e exclusivo, ajustado às particularidades patológicas de cada indivíduo, sobretudo perante alterações dermatológicas como dermatites, incluindo a dermatite atópica, ou doenças autoimunes, tais como psoríase ou lúpus eritematoso.

Neste contexto, o farmacêutico tem um papel ativo na preparação magistral e oficial, possibilitando a personalização da terapêutica. Estas formas de preparação permitem adequar o tratamento às necessidades específicas de cada doente, contribuindo para uma abordagem individualizada e eficaz nas diversas patologias dermatológicas. [2]

Desenvolvimento:

A dermatite atópica ou eczema atópico, é uma doença inflamatória maioritariamente associada a problemas no sistema imunitário e na barreira epidérmica. Esta pode estar associada a alterações genéticas ou ambientais e, manifesta-se através de lesões cutâneas recorrentes com recidivas, originando duas fases: aguda e crónica. A primeira é caracterizada por uma intensa vermelhidão, com acumulação de placas pruriginosas espessas, que acabam por descamar. Por outro lado, na fase crónica o ardor e prurido é inferior e as lesões são mais secas. [3, 4]

Tendo por base a fase em que se encontra a dermatite atópica, o tratamento apresenta dois momentos: ativo (fase aguda) e de manutenção (fase crónica). Em ambos, a utilização de tratamento anti-inflamatório de aplicação tópica é o recomendado, através de corticosteroides ou inibidores de calcineurina. Todavia, a potência da medicação utilizada no tratamento, varia consoante a fase em que o paciente se encontra e as lesões que o mesmo apresenta. [3, 4]

O propionato de clobetasol ($C_{25}H_{32}ClFO_5$) é um glucocorticoide sintético, análogo da prednisolona. Este é utilizado para diversas patologias dermatológicas de carácter anti-inflamatório e pruriginoso, tais como, a dermatite atópica, psoríase, lúpus e dermatite seborreica. [4 - 6] Este fármaco pertence à classe dos corticosteroides de aplicação tópica, de elevada potência [7] e, apresenta propriedades anti-inflamatórias, antipruriginosas, antialérgicas e vasoconstritoras, resultantes de diversos mecanismos. Destacam-se o aumento da degradação de proteínas dérmicas, o decréscimo da síntese de colagénio e o

bloqueio de fatores de transcrição e citocinas pró-inflamatórias, são os principais responsáveis pelas propriedades antiproliferativas desta substância. [2]

Com base no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do propionato de clobetasol, creme 25g, a 0,5mg/g, comercializado na Hungria e utilizado para a preparação magistral, o período máximo recomendado para a sua aplicação ininterrupta são 2 semanas. A utilização mais duradoura pode desenvolver efeitos adversos como edema, hipertensão, hiperglicemia, imunodeficiência ou síndrome de Cushing, associada ao excesso de cortisol no organismo. [5] Além do mais, sendo um dos corticosteroides tópicos mais potentes apresenta um efeito ricochete (*rebound effect*), associado à sua forte inibição anti-inflamatória e à dependência cutânea gerada pelo fármaco. Contudo, o período de aplicação recomendado pode ser alterado perante algumas exceções, [4] como acontece no presente exemplo.

Um paciente de 23 anos do sexo masculino apresenta dermatite atópica desde criança e, recentemente, realizou o tratamento tópico para a fase aguda da doença, com o fármaco descrito anteriormente, durante 2 semanas. Para evitar o “efeito ricochete” e o aumento de efeitos adversos, associados ao uso contínuo do mesmo, o jovem irá iniciar a descontinuação gradual do tratamento. Com essa finalidade, o médico prescreveu a redução da concentração do propionato de clobetasol, assim como da frequência de aplicação.

Com base nesta indicação, foram preparados 100g de creme de propionato de clobetasol, na concentração final de 0,125mg/g, partindo de 25g de um creme da mesma substância, na concentração de 0,5mg/g. Para o procedimento, foram adicionados os 25mg a uma *patêndula* (utensílio laboratorial utilizado na Hungria, semelhante a um almofariz de porcelana) e de seguida adicionada a base hidrofílica não iónica (preparada anteriormente e armazenada num recipiente no laboratório), até perfazer os 100g. Procedeu-se à homogeneização até à obtenção do creme pretendido. Por último transferiu-se o preparado para um recipiente de plástico opaco e efetuou-se a respetiva rotulagem, com os dados hospitalares, do paciente e de conservação. A preparação foi armazenada à luz e temperatura ambiente, até entrega ao utente.

Conclusão:

A preparação magistral de medicamentos é de inteira competência do farmacêutico, assim como a responsabilidade de assegurar o cumprimento dos padrões de qualidade e segurança em todas as etapas do processo. [2] Este tem o papel preponderante em garantir as boas práticas de preparação e a verificação das substâncias ativas e excipientes, limitando a possibilidade de efeitos adversos e interações causem efeitos nefastos para o doente.

Para finalizar, através desta preparação magistral, foi possível obter um tratamento individualizado, para a descontinuação gradual da terapêutica do paciente, o que não seria possível com o creme industrial de 0,5mg/g. Adicionalmente, foram diminuídas significativamente as possibilidades de desenvolvimento de efeitos indesejáveis.

Atividade 2: Reconciliação Terapêutica de uma paciente anémica polimedicada em contexto de internamento hospitalar

Contextualização:

Ao longo da última década, na Hungria, surgiu a Farmácia Clínica, uma área que se tem desenvolvido e adquirido crescente importância no quotidiano hospitalar. Na maioria dos hospitais em Budapeste, existem duas especialidades farmacêuticas: o farmacêutico hospitalar, cujas responsabilidades estão inerentes à farmácia do hospital propriamente dita e, o farmacêutico clínico, cargo que permite o contacto direto e diário do farmacêutico com os doentes, em contexto multidisciplinar.

Através de uma parceria entre os hospitais de *Szent Margit Kórház* e *Péterfy Sándor Utcai*, tive a possibilidade de integrar diversas equipas de farmacêuticos clínicos, alocadas em vários departamentos, tais como Cirurgia, Cuidados Intensivos, Gastroenterologia, Urologia e Medicina Geral, onde se enquadra a Cardiologia. Neste último, surgiu a oportunidade de exercer um papel ativo enquanto farmacêutica, através da reconciliação terapêutica de uma paciente internada nesta ala hospitalar.

Desenvolvimento:

No departamento de Medicina Interna, na área de Cardiologia do hospital de Péterfy Sándor Utcai estavam cerca de 30 pacientes, dentro dos quais uma paciente de 83 anos. Esta deu entrada no hospital em fevereiro do presente ano, com uma crise de anemia microcítica, cujos sintomas associados foram fraqueza, cansaço e tonturas por mais de 1 semana e meia. Além da anemia, a paciente apresentava os seguintes antecedentes clínicos: DM tipo 2, hipertensão, doença pulmonar obstrutiva crónica, hipotireoidismo, asma brônquica, aterosclerose (estenose na artéria carótida), gota e fibrilação auricular. Relativamente aos fatores externos, a doente não apresenta hábitos tabágicos ou alcoólicos, contudo, possui alergia à penicilina.

Após a readmissão hospitalar foram solicitadas análises laboratoriais (Anexo 1) e realizada a consulta farmacêutica, na qual pude participar ativamente. Face o quadro clínico complexo da utente e a polimedicação, o objetivo foi analisar e interpretar os resultados, procedendo à reconciliação terapêutica, com base no guia terapêutico (Tabela 2).

Tabela 2. Guia Terapêutico anterior à Reconciliação

Substância Ativa	Dose	Observações
Metformina	2 x 500mg	1x/dia
Bisoprolol	2x5mg	
Zolpidem	10mg	
Rivaroxabano	20mg	
Ácido Acetilsalicílico	100mg	
Cilostazol ^[8]	2x50mg	1x/dia
Levotiroxina	50 µg	
Rosuvastatina	10mg	
Pantoprazol	2x40mg	1x/dia
Budesonida (inalador)	2 puffs	2x/dia
Ferro	3x320mg	Parou de tomar*
Lactulose	-	SOS obstipação

* A paciente parou a terapêutica contra indicação médica

A análise dos resultados laboratoriais demonstra que os valores de ferro (Fe) estão bastante diminuídos, comparativamente com os valores de referência, contrariamente aos valores de transferritina. Esta alteração, associada aos sintomas de fraqueza, cansaço e tonturas relatados pela utente, indica uma anemia microcítica ferripriva. O valor da filtração glomerular apresenta um défice elevado, o que indica que a função renal se encontra gravemente comprometida. Relativamente aos valores de colesterol e ao nível de triglicéridos, apresentam-se ambos negativamente desviados dos valores limite, o que remete para a necessidade de um ajuste na medicação. A quantidade de bactérias está elevada, o que permite concluir que a imunidade da paciente se apresenta comprometida.

Para além destas análises, procedeu-se à realização de um eletrocardiograma. A análise deste resultado e revisão dos anteriores, permitiu concluir que, na sua maioria, o ritmo cardíaco se manteve sinusal. Após a consideração do quadro clínico da paciente, perante os diagnósticos de hipertensão, estenose e anemia, a conclusão relativa à relação risco/benefício da utilização de um anticoagulante, um betabloqueador e dois antiagregantes plaquetários foi que, esta deveria ser revista.

De seguida, juntamente com a farmacêutica clínica responsável, deu-se início à reconciliação terapêutica. Após a verificação da deficiência da função renal, alteramos a medicação para a DM2, com a substituição da metformina pela linagliptina 5mg - 1x/dia, uma vez que esta substância tem um menor impacto na função renal. Com o intuito de reduzir substancialmente o dano na função anterior, alteramos também a terapêutica instituída para a diminuição dos níveis de colesterol e triglicéridos, substituindo a rosuvastatina pela atorvastatina numa dose superior, 20mg. Esta alteração é vantajosa, uma vez que a atorvastatina é eliminada a nível hepático. ^[9, 10] Ademais, estas alterações

diminuem a probabilidade de desenvolver novas ou, agravar as doenças coronárias já existentes.

Relativamente ao risco/benefício anteriormente abordado, foi diminuída a dosagem de rivaroxabano para 15mg e alterada a terapêutica antiplaquetária do ácido acetilsalicílico e cilostazol para o ramipril 2,5mg – 1x/dia. Esta reconciliação permite reduzir significativamente uma interação moderada existente entre os dois antiplaquetários: risco de hemorragia. Este efeito adverso mereceu especial atenção, uma vez que poderia agravar a anemia existente. ^[11]

Por fim, foi fortificado o aconselhamento relativo ao estilo de vida saudável e à toma de ferro diariamente, salientando que este é um complemento essencial para a recuperação da doente e da anemia ferripriva que esta apresenta.

Conclusão:

As alterações realizadas visam melhorar a sintomatologia descrita pela paciente e otimizar os resultados laboratoriais no contexto da anemia. Outros benefícios associados consistem na redução de efeitos adversos, relativos principalmente aos danos renais e cardíacos, que poderiam vir a ser fatais, considerando o historial médico da utente. Deste modo, a reconciliação da terapêutica permite uma maior longevidade e melhor qualidade de vida da paciente.

Por fim, de ressaltar o papel do farmacêutico na toma de decisão, sobretudo em Farmácia Clínica. Nesta área ainda recente, a aplicação do conhecimento farmacológico e fisiopatológico tem um papel importantíssimo em contexto multidisciplinar e, o contacto com o doente fornece informação de extrema relevância para a certeza das modificações, realizadas aquando a reconciliação.

Atividade 3: Pesquisa para o desenvolvimento de um protocolo oncológico em caso de extravasamento na terapêutica anticancerígena sistémica

Contextualização:

A esfera oncológica está em constante evolução e, o manuseamento de fármacos citostáticos é um ponto fulcral nos procedimentos adotados pelos farmacêuticos e demais profissionais de saúde. Desta forma, a minimização dos riscos pessoais e para os doentes sob estas terapêuticas deve ser antecipada.

No decorrer do meu estágio, tive a oportunidade de contactar com os farmacêuticos responsáveis pela preparação dos fármacos citostáticos, no departamento de Oncologia do hospital *Szént Margit Kórház*. Nesta ala, é responsabilidade do farmacêutico a análise e preparação de procedimentos e protocolos, relacionados com a administração dos

fármacos, assim como dos efeitos adversos e antecipação de problemáticas aquando da sua administração. Um exemplo destas situações é o extravasamento, uma temática com a qual contactei pela primeira vez neste departamento.

Desenvolvimento:

A terapêutica anticancerígena sistémica caracteriza-se pela utilização de medicação citostática, por via oral ou parenteral. Esta inclui diversas formas tais como quimioterapia, imunoterapia, terapia dirigida, conjugados anticorpo-fármaco, entre outros. Esta terapêutica é associada a tratamentos de radioterapia e em caso de possibilidade, cirurgia, para proporcionar uma melhor eficácia e prognóstico. ^[12]

Para aumentar a sua eficácia, a seleção deve basear-se no conhecimento farmacológico e farmacocinético, bem como nas características específicas da neoplasia e no mecanismo de ação dos diferentes fármacos no ciclo celular. Ademais, a análise dos efeitos adversos e das reações medicamentosas associadas à terapêutica deve ser realizada. Esta permite reduzir os distúrbios eméticos característicos da medicação, prevenir a toxicidade gastrointestinal, a alopecia e, em situações mais graves, a mielossupressão. ^[12]

Adicionalmente, o extravasamento inadvertido destas substâncias, aquando da sua administração parenteral, é uma situação que deve ser considerada e previamente prevenida. O extravasamento de medicamentos citostáticos corresponde à infiltração destes a partir da veia ou vaso linfático para os tecidos subcutâneos ou circundantes. Os fatores de risco dependem das características fisiológicas do paciente, do tipo de substância a administrar e de possíveis erros relacionados com o profissional ou com o material utilizado. Em função do fármaco, o processo pode ou não ser indolor e, as consequências podem atingir diferentes níveis de gravidade. O profissional responsável pela administração deve estar preparado para qualquer cenário. ^[13, 14]

A deteção dos casos de extravasamento deve ser o mais precoce possível, devendo ter-se em atenção alguns sinais, entre os quais: ardor/formigueiro aquando da injeção, formação de eritema, bolhas, vermelhidão/inchaço e em casos mais avançados, necrose na zona circundante ao local da injeção. ^[14] O retardamento do diagnóstico pode levar a um aumento dos malefícios e da dor associada. Perante a deteção, deve suspender-se de imediato a administração, sinalizar a área afetada, comunicar a situação ao doente e avaliar a gravidade e a dor. ^[15]

De seguida, a intervenção baseia-se na elevação do membro e na aplicação de compressas quentes ou frias, conforme o objetivo pretendido: diluição e dispersão ou localização e neutralização, respetivamente. Para a realização do protocolo, subdividimos os fármacos em categorias, com base no seu potencial de dano e nos objetivos necessários: ^[15]

- Irritantes – causam dor, irritação ou inflamação no local da administração;
- Vesicantes – apresentam propriedades corrosivas com a formação de bolhas e, possivelmente necrose do tecido circundante; estes subdividem-se entre os que não se ligam ao ácido desoxirribonucleico (DNA) e os que fazem esta ligação, causando maior dano;
- Não-vesicantes ou neutros – não causam dano nem inflamação e as suas manifestações são simples;

Salvo exceções, a utilização de compressas quentes está associada aos fármacos vesicantes sem ligação ao DNA, uma vez que promovem um aumento da vasodilatação e por conseguinte a dispersão do fármaco. Esta ação favorece a redução do inchaço e da irritação presente. Também algumas classes de fármacos como os alcalóides da vinca, o etopósido e a oxaliplatina beneficiam do uso de compressas quentes, apesar de não se enquadrarem nesta categoria. Os irritantes e vesicantes com ligação ao DNA beneficiam de uma abordagem oposta, com compressa frias, para a vasoconstrição. Estas reduzem a dispersão do fármaco, promovendo a sua retenção local e limitando a sua extensão tecidual. [13, 14]

Mais recentemente, além deste método de atuação, a utilização de antídotos tem-se consolidado como prática corrente. A hialuronidase associada a compressas quentes, degrada o ácido hialurónico e favorece a absorção e difusão de medicamentos. O dimetilsulfóxido aumenta a dissolução dos compostos polares e apolares, associado a compressas frias, para redução da inflamação local. Por último, o tiosulfato de sódio, em associação a compressas frias, é atualmente apenas utilizado como antídoto para a mecloretamina, um vesicante com ligação ao DNA. A sua ação é ainda limitada devido à falta de evidências científicas. [13]

Conclusão:

A informação recolhida foi posteriormente analisada pelo farmacêutico responsável que, em colaboração com outros profissionais da área oncológica procederam à estruturação do protocolo de extravasamento para a terapêutica anticancerígena sistémica.

A existência destes protocolos oncológicos é essencial e obrigatória. A atualização destes é fundamental para capacitar as equipas responsáveis na gestão de situações comprometedoras para o doente e, prevenir desfechos adversos ou irreversíveis.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

Durante os dias 28 de abril e 5 de agosto do ano 2025, realizei o meu estágio curricular em farmácia comunitária, na Farmácia do Parque, sob a supervisão e orientação da Dra. Ana Teixeira, diretora-técnica da farmácia.

A Farmácia do Parque localiza-se na rua Antero Henriques de Silva nº575, em Guimarães, distrito de Braga. A sua localização é privilegiada, por estar inserida numa zona residencial, rodeada de escolas dos diversos graus de escolaridade, mas também de pontos turísticos de grandes movimento, o que torna o seu público muito abrangente. Esta vantagem permite um atendimento e aconselhamento dos diversos medicamentos, produtos dermatológicos, cosméticos e veterinários mais diversificado.

A equipa da farmácia apresenta 4 farmacêuticos e 2 técnicos de farmácia e, relativamente ao horário de funcionamento ao público, encontra-se abertas das 8h30 às 20h30, de segunda a sexta-feira e das 9h00 às 13h00 ao sábado. No que concerne a divisão da farmácia esta apresenta a zona de atendimento ao público e a zona de *backoffice*, onde se incluem o escritório, o local para receção de encomendas, o laboratório e armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde. Para além de uma vasta oferta de produtos, a farmácia apresenta 2 gabinetes na área de atendimento aos utentes, onde são realizados uma variedade de serviços, dos quais destaco:

- Determinação de parâmetros bioquímicos (ácido úrico, colesterol total, glicémia, pressão arterial);
- Preparação Individualizada de Medicamentos;
- Administração de injetáveis e vacinas;
- Consultas de nutrição e acompanhamento nutricional;
- Realização do MAPA 48h (Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial);

Em relação à preparação de medicamentos manipulados, mesmo não sendo a sua execução no local, é garantida a sua dispensação, sendo que estes são preparados pela Farmácia Guarani, no Porto.

Com isto, a Farmácia do Parque destaca-se pela sua excelente equipa e qualidade de atendimento e serviços, garantindo a melhor gestão de *stock* de modo a priorizar sempre o utente, a sua adesão à terapêutica e a melhoria na sua qualidade de vida.

2 - Cronograma e sua explicação

A tabela 3 apresenta as atividades de maior relevância realizadas ao longo do estágio curricular na Farmácia do Parque, em Guimarães.

Tabela 3. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.

Atividades	abril	maio	junho	julho	agosto
Armazenamento e gestão de stock	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade e devoluções		✓	✓	✓	
Realização, receção e confirmação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Verificação dos processos de contabilidade e gestão		✓	✓	✓	✓
Atendimento ao público supervisionado		✓			
Preparação individualizada de medicação			✓	✓	
Receção e validação da prescrição médica		✓	✓	✓	✓
Dispensa de MSRM, MNSRM e outros produtos de modo autónomo		✓	✓	✓	✓
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		✓	✓	✓	✓
Aconselhamento farmacêutico e promoção da adesão à terapêutica			✓	✓	✓
Participação em formações		✓	✓	✓	
Verificação do receituário		✓	✓	✓	
Observação da gestão de benzodiazepinas e psicofármacos		✓	✓	✓	

O meu estágio iniciou-se com a apresentação da farmácia, conduzida pela equipa, bem como dos serviços prestados, organização e métodos de trabalho implementados, assim como portefólio de marcas e laboratórios.

Durante o mês de abril, acompanhei a realização, receção e confirmação de encomendas, no *backoffice*. Para além do mais, pude ser responsável pelo armazenamento e gestão do stock da medicação, suplementação e produtos

cosmetológicos existentes na farmácia comunitária, o que constituiu uma base sólida para o posterior atendimento ao público.

No decorrer do mês seguinte, mantive a realização das atividades anteriores de forma autónoma e, iniciei o atendimento supervisionada, onde adquiri conhecimentos associados ao aconselhamento farmacêutico. Para além disso, pude adaptar-me ao sistema informático (Sifarma Módulo de Atendimento) e aos procedimentos de dispensa associados aos planos de comparticipação, diferentes receitas e fármacos estupefacientes e psicotrópicos. Com recurso a listagens de prazos de validade, colaborei no controlo dos mesmos e, em caso de necessidade procedi à devolução de medicação, para garantir as condições de segurança e estabilidade de todo o stock.

O acompanhamento da equipa ao longo deste mês permitiu-me adquirir segurança e confiança para iniciar o atendimento ao público de forma autónoma, através da receção e validação das prescrições médicas, da dispensa de MSRM e MNSRM e da verificação de parâmetros físicos e bioquímicos. Estes últimos eram realizados nos gabinetes da farmácia, onde experienciei um contacto mais próximo com o utente e o aconselhamento com base nos valores de medição obtidos. Sempre que necessário, esclareci as minhas dúvidas com a equipa, que me explicou todas as opções de aconselhamento, priorizando sempre o bem-estar do utente. Este foi um marco importante para mim, uma vez que pude presenciar diferentes cenários para diferentes pessoas, e colocar em prática o conhecimento adquirido ao longo do curso. No final de maio, tive oportunidade de assistir ao fecho mensal e verificar o receituário, observando a gestão administrativa das benzodiazepinas e psicotrópicos.

Adicionalmente, ao longo do estágio, participei em diversas formações: externas e internas. As primeiras foram relacionadas com medicação nova a ser introduzida na farmácia, com dispositivos médicos ortopédicos e para a implementação de novos serviços, nomeadamente o tratamento de feridas. Apesar de não serem realizados medicamentos manipulados na Farmácia do Parque, a equipa esclareceu-me acerca de todos os procedimentos a seguir e sobre o receituário associado ao pedido dos mesmos.

Em junho e julho, pude contactar com o serviço de preparação individualizada de medicação realizado na farmácia, onde acompanhei a realização da revisão dos guias terapêuticos e, preparei o dispositivo manual com a medicação semanal.

3 – Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1: A preparação individualizada de medicação na adesão à terapêutica

Contextualização:

A preparação individualizada de medicação (PIM) é um serviço prestado na maioria das farmácias em Portugal. Este pretende maximizar a adesão à terapêutica, minimizando as reações adversas medicamentosas, as interações entre medicamentos e alguns dos erros cometidos pelos utentes. ^[16]

Na Farmácia do Parque, a requisição deste serviço pode ser feita pelo utente ou ser aconselhado pela equipa da farmácia, quando os profissionais denotam discrepâncias no cumprimento da posologia prescrita. Embora seja frequente a utilização deste serviço por estruturas residenciais para idosos ou centros de dia, na Farmácia do Parque este serviço é prestado apenas a utentes particulares, na farmácia ou domicílio.

Desenvolvimento:

A PIM consiste num *“serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos), selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização”*. ^[16] A PIM pode ser uma preparação manual, como é o caso da Farmácia do Parque, ou mecanizada com recurso ao material tecnológico necessário, sendo o método usado em farmácias que prestam este serviço para um elevado número de utentes.

Neste serviço, a comunicação clara e informada por parte dos farmacêuticos, em multidisciplinariedade com outros profissionais de saúde, é essencial para a adesão do utente à terapêutica. A PIM é maioritariamente indicada para doentes polimedicados, um conceito definido como o uso de cinco ou mais medicamentos e/ou de outros produtos tais como suplementos alimentares. ^[17] Considerando que a maioria destes doentes são idosos, este serviço apresenta múltiplas vantagens para a população portuguesa, marcada pelo contínuo envelhecimento demográfico.

A preparação da PIM segue as normas e procedimentos da Ordem dos Farmacêuticos ^[16]. O processo inicia-se por uma consulta farmacêutica, onde é explicado o procedimento do serviço e é recolhida a documentação e informações necessárias (prescrições e outros produtos de saúde utilizados) para a realização do guia terapêutico. A revisão terapêutica deve ser realizada, através da avaliação sistemática da medicação do utente, para garantir que este está efetivamente a cumprir as posologias recomendadas, de forma adequada,

segura e eficaz. De seguida é assinado o consentimento informado para a adesão à PIM e as prescrições são deixadas à responsabilidade do farmacêutico, para dispensa da medicação semanal. Para facilitar a identificação dos utentes e a realização do serviço, na Farmácia do Parque cada utente tem um código interno e o registo de todo o processo é feito nas folhas de seguimento do utente (Anexo 2).

No decorrer do estágio curricular, tive oportunidade de preparar a PIM para um utente. Alguns dos principais motivos da requisição deste serviço consistiram na perda de medicação, esquecimento da toma ou mau acondicionamento dos fármacos. Assim, este serviço permite, a longo prazo, combater estas problemáticas e aumentar a adesão à terapêutica deste doente. O dispositivo utilizado está subdividido entre 7 linhas e 5 colunas, com os dias da semana e os diferentes horários ao longo do dia, respetivamente. Através deste dispositivo, os fármacos são armazenados dentro das condições de estabilidade e segurança (Anexo 3).

No caso deste utente, a sua medicação habitual consistia na toma de 6 comprimidos diários e 1 comprimido de duas em duas semanas, tal como podemos observar no guia terapêutico (Anexo 4). Através deste, podemos aferir que as patologias apresentadas eram as seguintes: alterações nos níveis de colesterol (pitavastatina), doenças cardiovasculares (bisoprolol fumarato), deficiência em vitamina D (colecalfiferol) ^[18], alterações no sistema nervoso, nomeadamente do foro depressivo e ansiedade (venlafaxina e alprazolam) e Doença de Parkinson (donepezilo) ^[19]. O parkinsonismo é uma patologia neurodegenerativa crónica progressiva, que, quando não tratada da forma adequada, pode agravar significativamente a falta de adesão e o incumprimento do regime terapêutico.

Ao longo do período de estágio, apesar da manutenção de alguns erros na toma, a adesão do utente ao tratamento evidenciou progressos significativos, com diminuição dos esquecimentos e um melhor controlo da medicação. Apesar de serem um curto período de tempo, o prognóstico é positivo.

Conclusão:

O papel do farmacêutico na melhoria da adesão à terapêutica é fulcral, quer através da comunicação com o utente aquando do atendimento, quer com a prestação de serviços como a PIM e a revisão da medicação.

No caso do utente para o qual preparei a PIM, este serviço contribuiu para a otimização da terapêutica, a prevenção de problemas relacionados com a medicação e a melhoria dos resultados em saúde.

Atividade 2: Contraceção oral de emergência: a sua utilização e o papel do farmacêutico no aconselhamento

Contextualização:

O atendimento numa farmácia comunitária é bastante diversificado, desde o público-alvo aos produtos dispensados, dentro das quais a dispensa de contraceção oral de emergência (COE). No decorrer dos 3 meses do estágio curricular, verifiquei um grande número de pedidos de aconselhamento relativamente à “pílula do dia seguinte”, maioritariamente por jovens do sexo feminino, ansiosas e preocupadas, em busca de esclarecimentos e soluções. Assim, optei por estudar as diversas opções disponíveis e qual o impacto das mesmas.

Desenvolvimento:

Durante o meu estágio curricular, o pedido de COE aquando do atendimento ao público foi recorrente, nomeadamente por jovens mulheres, com idades inferiores a 18 anos. Esta faixa etária pode estar relacionada com a rede de escolas próxima da farmácia, o que, de um modo positivo, facilita a procura de ajuda por parte destas jovens, que depositam nos farmacêuticos a confiança para esclarecer as suas dúvidas. Contudo, o elevado número de pedidos de aconselhamento, pode significar uma falta de literacia relacionada com a saúde sexual, associada ao desconhecimento das suas opções, cuidados a ter e possíveis reações adversas aos medicamentos.

Atualmente, em Portugal, existem duas substâncias em circulação para COE: 1,5mg de levonorgestrel e 30mg de acetato de ulipristal. Estes fármacos apresentam diferentes características e, baseado no seu tempo de atuação, são aconselhados em situações distintas. Nenhuma das substâncias referidas protege contra infeções sexualmente transmissíveis nem atua como pílula abortiva, pelo que, são desaconselhadas em caso de já ter ocorrido o processo de nidação e de se ter iniciado a gravidez. ^[20]

O levonorgestrel é uma hormona sexual sintética utilizada em contraceção regular e em COE, até 72h após a relação sexual desprotegida ou após a falha do método contraceutivo usado. O seu mecanismo de ação consiste na inibição da ovulação ou da fertilização do óvulo, sendo que a sua eficácia decresce quando a relação ocorre pós-ovulação. Este medicamento apresenta uma biodisponibilidade oral de praticamente 100%, contudo a sua eficácia diminui ao longo do tempo, sendo máxima apenas nas primeiras 24h após a relação. Nos casos em que a toma é posterior às 24h, a taxa de desenvolvimento de gravidez pode ultrapassar os 2%. No que se refere a efeitos adversos ou indesejáveis, são frequentemente relatados casos de fadiga, sensibilidade mamária, cefaleias, atraso hemorrágico, náuseas e vómitos. De salientar que, no caso deste último ocorrer 3h após a

toma, a utente deverá tomar a pílula de novo, para garantir a sua absorção e atuação total.
[21, 23]

Em relação ao acetato de ulipristal, este é um modulador seletivo sintético do recetor da progesterona e atua através da inibição do aumento da libertação da hormona luteinizante. Esta supressão vai originar o atraso ou supressão da ovulação, mesmo que seja tomado no dia anterior da mesma. Comparativamente ao levonorgestrel, este apresenta uma eficácia superior, quer no seu período de duração quer na probabilidade de desenvolvimento de gravidez. Esta pílula pode ser tomada até 120h após a relação desprotegida [22] e, estudos demonstraram que a taxa de desenvolvimento de gravidez nas primeiras 72h é significativamente inferior. Relativamente aos efeitos adversos estes são semelhantes, tal como deve ser o encaminhamento médico, em caso de reações e desequilíbrios hormonais mais intensos. [22]

Caso a utente já utilize contraceção química diariamente, após a toma de levonorgestrel, pode retomar imediatamente o seu método de contraceção. No caso do acetato de ulipristal, o método contraceptivo deve apenas ser retomado após 5 dias, para não interferir com a sua ação hormonal. Ademais, em ambas as substâncias, a utente deve recorrer a um método barreira, como o preservativo, nos 7 dias seguintes à toma.[20]

Conclusão:

A COE é um recurso destinado exclusivamente a situações de urgência, não sendo adequada para utilização frequente, nem como substituto de um método contraceptivo regular. A sua toma repetida pode provocar desequilíbrios hormonais, com potenciais consequências graves e impacto negativo na saúde reprodutiva da mulher. Aquando do aconselhamento da COE, os farmacêuticos devem informar a utente das diversas opções contraceptivas de uso contínuo, existentes no mercado, de modo a evitar futuras tomas de COE e, as alterações hormonais e de stress associadas.

No que respeita ao público feminino mais jovem, a disponibilização de informação clara e acessível, complementada pela entrega de panfletos educativos, constitui uma estratégia pertinente que deve ser cada vez mais implementada, de modo a colmatar lacunas de conhecimento e prevenir erros passíveis de serem evitados.

Atividade 3: Formação interna sobre papel do farmacêutico na gestão de infeções urinárias, em doentes com diabetes *mellitus*

Contextualização:

Em Portugal a taxa de incidência de DM tem vindo a aumentar exponencialmente, atingindo o seu pico em 2024, onde cerca de 8,9% dos utentes registados no SNS

apresentavam esta patologia. Nesse ano, contabilizavam-se mais de um milhão de portugueses diabéticos e, centenas de milhares de portugueses apresentavam diagnóstico de pré-diabetes e, ou menor tolerância à glicose. Para além do mais, esta doença representa um fator de risco grave para o desenvolvimento de outras patologias, nomeadamente cardiovasculares, oncológicas e do trato urinário. [24]

Na farmácia comunitária, a dispensa de medicação antidiabética é rotineira, todavia também são recorrentes os seus efeitos adversos. No decorrer do estágio, constatei que as complicações mais frequentemente reportadas estavam associadas a infeções urinárias. Adicionalmente, verifiquei que a maioria dos utentes desconhecia a associação destas intercorrências com a patologia subjacente e a terapêutica instituída. Assim, decidi estudar um pouco esta temática, de modo a aprimorar e adequar o aconselhamento farmacêutico ao utente, tendo subsequentemente procedido à realização de uma formação interna à equipa da farmácia (Anexo 5).

Desenvolvimento:

A DM é uma doença crónica associada a alterações na produção de insulina e, ou a sua má utilização no organismo, provocando um estado de hiperglicemia. Esta pode apresentar-se de diferentes tipos, sendo o mais comum na população, a DM tipo 2, com cerca de 90% dos casos, onde os utentes recorrem à terapêutica antidiabética oral. [24] O diagnóstico da DM pode ser feito de três formas, no entanto o controlo dos níveis de glicémia, em farmácia comunitária, é realizado através da medição da glicemia capilar em jejum. [25]

Na terapêutica antidiabética oral estão incluídas diversas classes terapêuticas de fármacos, como é possível verificar no ponto 02 do Anexo 5. Todas as classes apresentam os seus efeitos adversos, no entanto, apenas os Inibidores Seletivos do Co--transportador Sódio-Glicose 2 (SGLT2) apresentam infeções do trato urinário (ITUs) como complicação principal. [26]

As ITUs são uma patologia sistémica, mais comum no sexo feminino, resultante da colonização de micro-organismos ou irritação por outras substâncias, no trato urinário. Podem manifestar-se como ITUs Inferiores, não complicadas (uretrites e cistites) ou, como ITUs Superiores, complicadas, quando evoluem para pielonefrites. [27, 28] As ITUs são geralmente sintomáticas, no entanto podem evoluir de casos de bacteriúria assintomática, um cenário comum na presença de fatores de risco, como a falta de higiene íntima, aumento da atividade sexual ou DM. Tendo por base a DM, a bacteriúria pode resultar da diminuição da resposta imunitária no organismo, associada ao decréscimo de linfócitos T, neutrófilos e da resposta humoral. [29]

As ITUs podem ainda, ser potenciadas pelo uso de antidiabéticos pertencentes à classe dos Inibidores Seletivos do SGLT2, tais como dapaglifozina, empaglifozina, entre outros. O mecanismo de ação destes fármacos consiste na inibição seletiva do SGLT2 no túbulo contornado proximal nos rins, o que origina a glicosúria. Assim, a uretra adquire um maior teor de glicose e torna-se favorável ao desenvolvimento de micro-organismos, como bactérias. Posteriormente, o crescimento destes permite a sua acumulação e migração para outros locais, culminando numa ITU. Para além do seu mecanismo de ação, a metabolização hepática destes fármacos pode criar um ambiente propício ao crescimento de micro-organismos, uma vez que os metabolitos ativos, excretados via renal, podem acumular-se na uretra ou provocar irritação local. [29, 30]

A intervenção farmacêutica deve basear-se em medidas comportamentais, não farmacológicas e farmacológicas, estando as últimas de momento dependentes da prescrição médica de antibióticos, após a realização de testes de suscetibilidade e determinação do agente patológico. [31] Relativamente às medidas comportamentais, ressalvo o aconselhamento da melhoria da higiene íntima, do ato de urinar após as relações sexuais e da adequação do pH dos géis de lavagem. [27] A toma de suplementação é a principal medida não farmacológica, havendo atualmente uma grande variedade de opções, tais como: *Hibiscos*; metenamina hipurato (um pró-fármaco que não gera resistência bacteriana relevante e cuja eficácia na prevenção de ITUs foi recentemente comprovada) [32, 33]; arando vermelho, rico em proantocianidinas (flavonóis com propriedades antibacterianas, que impedem a adesão da *E. coli* às células epiteliais do trato urinário). Apesar das propriedades benéficas do arando vermelho, a recomendação deste deve ser cautelosa na população diabética, pois tem geralmente associados outros açúcares, que alteram os níveis de glicemia. [34]

Conclusão:

O aconselhamento ao utente deve ser baseado no máximo de informação recolhida relativamente à sintomatologia, patologias e terapêutica instituída, assim como no conhecimento farmacêutico perante interações e efeitos adversos. Além do mais, em casos mais graves ou recorrentes, nomeadamente com os inibidores seletivos do SGLT2, devemos recomendar o encaminhamento médico, comunicando com o mesmo para expor o problema, através de carta, email (em caso de possibilidade) ou da plataforma Sifarma, na ficha do utente. Deste modo promovemos a multidisciplinariedade para a correta interpretação da patologia, em prole da melhor resolução dos problemas relatados pelo utente.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – O desenvolvimento do Metotrexato e as perspetivas futuras para melhoria na qualidade de vida do utente

1. Introdução

O metotrexato (MTX) é um fármaco com propriedades antineoplásicas, antirreumáticas, teratogénicas e imunossupressoras, cujo espectro de ação se alargou ao longo do último século. ^[35] Na farmácia comunitária, a sua dispensa é comum, nomeadamente no âmbito do tratamento da artrite reumatoide e de diversas neoplasias, estando a sua utilização frequentemente associada a efeitos adversos, que impactam de um modo negativo a qualidade de vida dos utentes.

2. Caracterização da molécula

Com a fórmula química, $C_{20}H_{22}N_8O_5$, o MTX é um análogo do ácido fólico, $C_{19}H_{19}N_7O_6$. Esta molécula é praticamente insolúvel em água e noutros solventes orgânicos, solúvel em soluções fisiológicas com pH ajustado, em compostos carbonatados e alcalinos. Esta propriedade pode revelar-se prejudicial no pH ácido da urina, onde pode dar-se a precipitação do composto. ^[35]

3. Desenvolvimento do fármaco

3.1. Introdução do metotrexato

No século passado, o aumento dos diagnósticos de neoplasias era evidente, pelo que a descoberta de fármacos que combatessem o crescimento anómalo celular era uma prioridade. Esta propriedade das células cancerígenas está associada, entre outros motivos, à rápida replicação celular. Esta advém da síntese de purinas e pirimidinas, com o auxílio de uma enzima - dihidrofolato redutase (DHFR), bem como da produção de ácido fólico. Assim, em 1945, com o objetivo de desenvolver uma molécula que retardasse esta proliferação, surgiu a aminopterina, inibidora competitiva do ácido fólico. Em 1948, foram publicados estudos associados ao uso de um análogo mais estável da substância, onde os resultados foram promissores. Posteriormente procedeu-se à alteração do nome do composto para “metotrexato”, e iniciou-se a terapêutica oncológica com doses elevadas do fármaco na terapia de doenças autoimunes, em 1951, na artrite reumatoide. Após a demonstração da sua eficácia e melhoria da sintomatologia nos ensaios clínicos, o fármaco

foi aprovado pela FDA, em doses mais baixas, para o tratamento desta patologia, em 1986. Desde esse momento, é a primeira linha de tratamento e classificado como um fármaco modificador de doença. [38, 39, 41]

3.2. Farmacocinética

Desde a absorção deste fármaco à sua excreção, existem diversos pormenores que o caracterizam, comparativamente com outros agentes antineoplásicos e imunossupressores.

O MTX é absorvido no intestino, no jejuno proximal, pelos transportadores de folatos, no entanto, a dosagem é um fator determinante. A toma superior a 15mg/semana, por via oral, leva a uma saturação dos transportadores, o que indica que a biodisponibilidade diminui com doses elevadas. Por outro lado, a administração parenteral do composto demonstrou uma biodisponibilidade superior, independentemente da dose e sem atingir um plateau. Isto deve-se à ausência de passagem pelo trato gastrointestinal, com absorção direta pelos tecidos para a circulação sistémica. [38]

De seguida ocorre a distribuição do fármaco, onde cerca de 50% se liga à albumina sérica, e o restante origina complexos poliglutamados, MTX-glu, a forma ativa do fármaco. Este composto é armazenado no interior de células como eritrócitos, hepatócitos, células sinoviais, entre outras. Através desta ligação, o MTX consegue perdurar no organismo durante um extenso período e ter uma longa duração de ação, o que permite a sua administração semanal. No fígado, para além da poliglutamação, verifica-se o metabolismo de primeira passagem, que converte o composto no seu principal metabolito, 7-OH-MTX. Este será posteriormente excretado, na sua maioria, por via renal, sendo apenas uma pequena fração eliminada pela via biliar, a qual também participa no processo de reciclagem hepática. De ressaltar que, indivíduos com alterações na função renal ou problemas hepáticos apresentam uma menor capacidade de metabolização e excreção do fármaco, pelo que podem mais facilmente desenvolver reações de toxicidade. [36 – 39]

3.3. Diferentes mecanismos de ação

Tal como referido anteriormente, o MTX apresenta diversas propriedades, sendo as mais notórias as antiproliferativas, anti-inflamatórias e imunossupressoras. Todavia, é importante destacar que a atuação do composto pode suceder por outras vias, com menor impacto ou cujo mecanismo ainda não está desvendado totalmente.

3.3.1 - Antagonismo dos folatos

Um dos principais mecanismos de ação do MTX (figura 1) reside no antagonismo dos folatos, através da inibição competitiva e reversível da DHFR. Esta enzima é responsável

Para além desta consequência, o THF é igualmente responsável pela doação de grupos metilo a moléculas como a MET e SAM. Estas desempenham um papel crucial na formação de poliaminas, pequenas moléculas cujo papel é a estabilização do DNA e crescimento celular. Em doenças oncológicas e autoimunes, existe um excesso de poliaminas (espermidina e espermina) que são facilmente metabolizadas pelos monócitos e, na sua degradação, libertam espécies reativas de oxigénio. Este processo promove a formação de linfotoxinas: peróxido de hidrogénio e amónia, que potenciam o ambiente pró-inflamatório e a replicação celular. Assim, as ações antiproliferativa e anti-inflamatória do MTX podem também ser indiretas, pela diminuição da produção de poliaminas. Como resultado, obtém-se o decréscimo da estabilidade do DNA, do crescimento celular e da produção de compostos linfotóxicos. [38 – 40]

The diagram illustrates the metabolic pathways of purines and pyrimidines, highlighting various drug targets. The top section shows the cell membrane with transporters (FRB/PCFT, ABCB1, ABCG2, RFC1, CD39, CD73, ENT1, and adenosine receptor) and the extracellular space. The bottom section shows the intracellular space with various metabolites and enzymes. Key pathways include:

- Purine Metabolism:**
 - De novo synthesis:** 5-CH₃-THF → DHF → DHFR → THF → TYMS → dTMP.
 - Salvage pathways:** MET → SAM → polyamine; 5-CH₃-THF → MTHFR → 5,10-CH₂-THF → TYMS → dTMP.
 - Interconversion:** IMP ↔ AMP ↔ ADP ↔ ATP ↔ AMPDA ↔ AICAR ↔ FAICAR.
 - Regulation:** AMPDA is inhibited by AMP; AICAR is inhibited by ATIC.
- Pyrimidine Metabolism:**
 - De novo synthesis:** MET → SAM → polyamine.
 - Salvage pathways:** MET → SAM → polyamine.
- Drug Targets:**
 - MTX (Methotrexate):** Inhibits DHFR and AICAR.
 - ATC (Aminopterin):** Inhibits AICAR.
 - ATC (Aminopterin):** Inhibits AICAR.
 - ATC (Aminopterin):** Inhibits AICAR.

22

Figura 1. Mecanismo de ação do metotrexato (MTX) no metabolismo dos folatos e na via das purinas. No diagrama representado, podemos observar a competição natural pelo transportador, entre os folatos e o MTX, que leva à interiorização do MTX e sua à sua poliglutamação. Este metabolito inibe a DHFR, a TYMS e a ATIC, inibindo a regeneração de THF, a síntese de dTMP e a conversão de AICAR em FAICAR, respetivamente. A acumulação de AICAR favorece o aumento de adenosina extracelular, através da ação das enzimas CD39 e CD73 e do transportador ENT1. Este aumento ativa os recetores de adenosina acoplados à proteína G, o que potenciará o efeito anti-inflamatório. Retirado de [40].

3.3.2 – Acumulação de adenosina

A adenosina é um nucleósido que atua como mediador anti-inflamatório nas células do sistema imunitário e, acopla-se à proteína G em 4 diferentes recetores específicos: A1, A2a, A2b, A3. Nas doenças autoimunes, a sua produção e consequente acumulação no espaço extracelular está diminuída, pelo que os tratamentos para estas patologias têm como principal foco o aumento da concentração de adenosina e a sua ação nos recetores A2a e A3. [38 – 40]

Este mecanismo de ação do MTX (figura 1) inicia-se com a inibição da conversão de AICAR em FAICAR, pelo MTX-glu, através da ação intracelular na ATIC. A acumulação do metabolito AICAR favorece a inibição das enzimas ADA e AMPDA, impedindo a conversão de AMP em IMP e da adenosina em inosina, respetivamente. Este processo aumenta a acumulação de AMP e posterior degradação em adenosina que, de modo a manter o equilíbrio celular, é transportada para o meio extracelular. Adicionalmente, a desfosforilação de ATP pelas enzimas CD39 e CD73 constitui a principal via de produção de adenosina, processo este intensificado pelo excesso de AMP previamente acumulado. [38 – 40]

Por fim, a adenosina atua maioritariamente nos recetores A2a e A3, promotores de ações maioritariamente anti-inflamatórias, tais como a indução da transformação de macrófagos M1 em M2, inibição de citocinas pró-inflamatórias e TNF- α , estímulo da produção de IL-10, decréscimo da formação de osteoclastos, entre outros. [38 – 40]

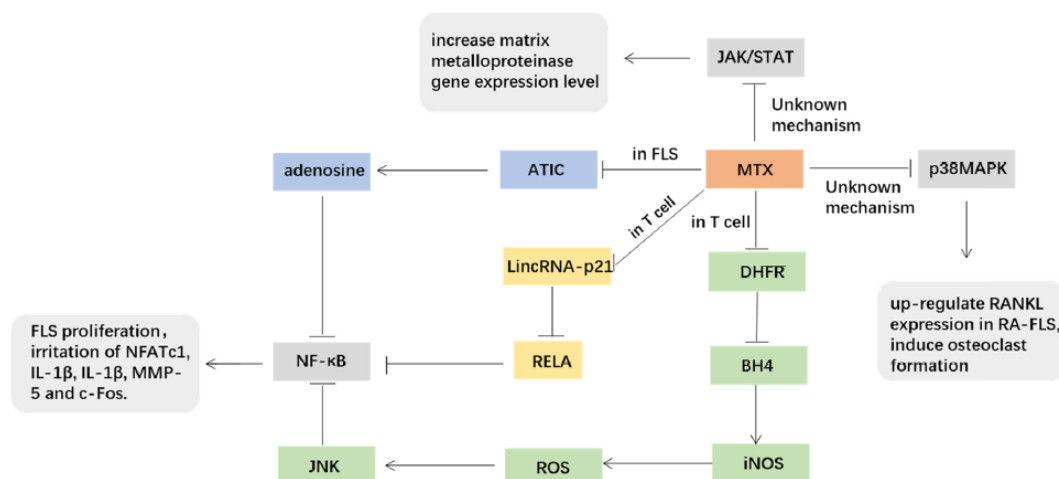
3.3.3 – Inibição da via NF-kB

Um dos principais mecanismos do MTX consiste na inibição da via de NF-kB (figura 2). Para além disso, a ação de MTX na via JAK/STAT e na via p38MAPK demonstraram efeitos benéficos na terapêutica, com o aumento da expressão de metaloproteinases e a diminuição da expressão de RANKL nas células sinoviais, limitando a formação de osteoclastos e destruição óssea. De salientar que, em ambas as vias, os mecanismos subjacentes ainda estão a ser investigados, sendo necessários estudos adicionais para clarificar plenamente os seus efeitos e interações. [38 – 40]

Relativamente à ação do MTX na via NF-kB, este atua em dois tipos de células: linfócitos T e FLS. A sua ação nos primeiros promove a inibição da DHFR, conforme descrito previamente, e favorece a libertação de espécies reativas de oxigénio. A sua acumulação

origina um estímulo superior da JNK, que inibe a ação do fator de transcrição NF-kB. Por outro lado, aumenta a expressão de LincRNA-p21, um RNA não codificante que atua principalmente na porção RELA do complexo NF-kB. Deste modo, o MTX inibe a via de NF-Kb nos linfócitos T. Quando MTX inibe ATIC nas células FLS, obtém-se uma acumulação de adenosina e consequente inibição da via NF-kB. [38 – 40]

Como resultado, obtém-se uma alteração do ambiente inflamatório, com o decréscimo da liberação de citocinas, da proliferação de fibroblastos sinoviais e da expressão de metaloproteinases. [38 – 40]



(FLS: células sinoviais fibroblásticas; JNK: quinase N-terminal de c-Jun; LincRNA-P21: RNA longo não codificante p21; RANKL: ligando do recetor ativador de NF-Kb; RELA: subunidade p65 do NF-Kb; NF-kB: fator de transcrição nuclear kappa B)

Figura 2. Mecanismo de inibição da via NF-kB, JAK/STAT e p38MAPK pelo MTX. O MTX atua nos linfócitos T, aumentando a proteína LincRNA-p21 e consequente inibição a porção RELA do NF-kB. A inibição da enzima DHFR e o aumento da produção de ROS, aumentam JNK que inibe NF-kB. A adenosina atua como mediador anti-inflamatório, inibindo a via NF-kB. Os mecanismos de inibição das vias JAK/STAT e P38MAPK ainda não estão completamente esclarecidos. Retirado de [40].

4. Formulações disponíveis e indicações terapêuticas

O MTX pode ser administrado a nível hospitalar no tratamento oncológico, ou dispensado em contexto comunitário, sob duas formas, administração oral e injetável: subcutânea, intravenosa e intramuscular.

4.1. Formulação oral

Para administração oral, apresenta-se sob a forma de comprimidos de 2,5mg, indicados na terapêutica oncológica, em neoplasias como coriocarcinoma, leucemia linfoblástica aguda (LLA), cancro da mama, entre outros. A posologia recomendada neste tratamento tem por base a área de superfície corporal do doente, e é de 15 a 20 mg/m², duas vezes por semana. [36]

Para além destas indicações é atualmente utilizado para doenças autoimunes incapacitantes, nas quais estão incluídas a psoríase, artrite reumatoide e artrite idiopática

juvenil poliarticular. Nestas terapias, a toma tem de ser semanal, mantendo sempre o dia da toma, para garantir a máxima eficácia do tratamento. Em relação à dose, esta varia conforme as características e desenvolvimento de cada posologia: [36]

- Psoríase: 10 a 25 mg/semana – dose máxima de 25 mg/semana;
- Artrite reumatoide: 7,5 a 20 mg/semana – dose máxima de 20 mg/semana;
- Artrite idiopática juvenil poliarticular: 10 mg/m².

4.2. Formulação injetável

Relativamente à administração injetável do MTX, existem várias dosagens no mercado, com diferentes volumes (7,5mg, 10mg, 12,5mg, etc.). Estas conferem precisão na administração da dose prescrita, permitem uma evolução gradual do tratamento e minimizam possíveis erros cometidos pelo doente ou profissional. No entanto, todas elas estão padronizadas para a concentração de 50mg/ml ou 25mg/ml, o que garante coerência nas múltiplas aplicações. Para além destas diferenças, para a mesma dosagem, o tipo de dispositivo utilizado pode variar entre seringa pré-cheia ou caneta pré-cheia, uma opção mais discreta e ergonómica. A decisão acerca da escolha do dispositivo deve ser tomada em parceria com o médico, aquando da elaboração da prescrição, de modo a priorizar o conforto do utente. [37]

As indicações terapêuticas centram-se nas posologias autoimunes, semelhantes às descritas para a formulação oral. De modo similar, a posologia aconselhada difere com a caracterização da doença: [37]

- Psoríase e artrite psoriática: 5 a 10 mg/semana – dose máxima de 30 mg/semana;
- Artrite reumatoide: 7,5mg/semana – dose máxima de 25 mg/semana.

Em ambiente hospitalar, está relatada a existência de protocolos oncológicos, nomeadamente para LLA e linfomas, na qual a administração deste fármaco é **intratecal**. [9] Sendo uma substância hidrossolúvel, não apresenta capacidade de penetração da barreira hematoencefálica (BHE). Através desta administração, alcança-a e atua diretamente nas células do Sistema Nervoso Central (SNC) e linfoblastos B e T presentes. Por conseguinte, inibe a replicação celular e retarda a progressão das neoplasias.

De ressaltar que, quer as formulações orais quer as injetáveis podem ser utilizadas noutras patologias, nomeadamente sarcoidose, alterações imunológicas gastrointestinais (Doença de Chron) e complicações inflamatórias (inflamações nos segmentos oculares, como uveítes) das doenças supracitadas. [36, 37, 41]

5. Impacto na qualidade de vida do utente

5.1. Benefícios da terapêutica

Considerando os mecanismos de ação supracitados, podemos constatar que o MTX apresenta diversas funções e benefícios para o utente. Para além de apresentar um custo acessível, trata-se de um medicamento de fácil obtenção e disponível mundialmente.^[44] A vasta quantidade de estudos realizados permitem aos profissionais de saúde a sua prescrição, administração e dispensa com segurança, em conformidade com os protocolos estabelecidos.

A nível oncológico, as ações antiproliferativa e imunossupressora são os principais motivos da sua utilização, considerando uma dose superior para o primeiro efeito e uma dose inferior para o segundo. Nos protocolos de administração, a associação do MTX a outros antineoplásicos sintéticos (antimetabolitos como o 5-Fluouracilo) ou biológicos (inibidores do TNF- α), potencia a sua ação e culmina no retardamento ou inibição da progressão rápida das neoplasias.^[42, 45]

Nas doenças autoimunes, o uso do MTX foi revolucionário e, apesar do investimento no desenvolvimento de análogos, este continua a ser o tratamento de 1ª linha para artrite reumatoide. As suas ações imunossupressora e anti-inflamatória são essenciais nestas patologias, que apresentam elevados níveis de citocinas, fatores de transcrição e células pró-inflamatórias. O seu efeito sobre as células e líquido sinoviais, presente de modo exacerbado nestas doenças, confere-lhe também uma eficácia superior.^[38 - 41, 46]

A utilização oral ou injetável do MTX permite uma modificação da doença a longo prazo, reduzindo a sua progressão. Isto é uma vantagem perante a utilização de corticosteroides. Em patologias como a sarcoidose, uma inflamação sistémica crónica com a formação de granulomas em diversos órgãos, os corticosteroides são a 1ª linha de tratamento, para proporcionar um alívio da sintomatologia a curto prazo. No entanto, estão associados a efeitos adversos de maior gravidade, comparativamente com o MTX. Em suma, independentemente do MTX apresentar toxicidade, o risco-benefício da sua utilização é favorável comparativamente ao uso dos corticosteroides.^[41]

5.2. – Efeitos adversos e complicações associadas

Apesar dos seus inúmeros benefícios, o MTX não é livre de toxicidade. Quando utilizado na terapêutica de artrite reumatoide, aproximadamente 30 a 45% dos utentes apresentam efeitos adversos, o que demonstra o impacto negativo na qualidade de vida dos mesmos.^[6] Estes efeitos podem surgir em diferentes sistemas no organismo, com alterações gastrointestinais, hepáticas, renais, hematológicas, pulmonares, no sistema nervoso e imunitário.^[36 – 40] Os efeitos adversos de maior frequência, independentemente da forma

de administração, estão associados a náuseas, vômitos, inflamações das mucosas, perda de apetite e aumento das enzimas hepáticas. O desenvolvimento de anemias, leuco e trombocitopenias, inflamações pulmonares, alterações na taxa de filtração glomerular e ulcerações na boca são efeitos frequentes, que geralmente antevêm reações de toxicidade. [36 – 39]

A hepatotoxicidade, fibrose hepática e neurotoxicidade constituem as principais toxicidades clinicamente relevantes associadas a esta terapêutica, embora os respetivos mecanismos de ação ainda não estejam completamente definidos. O desenvolvimento de fibrose hepática está associado ao aumento de adenosina nos hepatócitos, o que, extracelularmente, irá estimular o recetor A2a a produzir colagénio. [38] Para o desenvolvimento de hepatotoxicidade surgem várias hipóteses, uma das quais relaciona a acumulação prolongada do MTX-glu nos hepatócitos, com uma deficiência crónica em folatos. Esta diminuição origina a inibição crónica da replicação celular. Ademais, estima-se que o contacto do fármaco com as células estreladas do fígado, estimula a sua transformação em miofibroblastos, produtores de colagénio, fibronectina e outros compostos da matriz celular. A longo prazo, esta transformação favorece o desenvolvimento de cirrose e insuficiência hepática. [48] Para controlo da toxicidade existente, em contexto comunitário, a maioria dos utentes faz uma toma de 1 a 5mg de ácido fólico diariamente, com exceção do dia de administração de MTX. [36, 37] Assim, a ação de MTX-glu é contrariada pelo folatos, reduzindo a possível toxicidade.

A neurotoxicidade encontra-se sobretudo associada ao contexto hospitalar e à administração intratecal e intravenosa, manifestando-se entre 3 e 15% dos utentes. Pode classificar-se como aguda, subaguda ou crónica, dependendo do tempo após a administração e da reversibilidade dos sintomas. A neurotoxicidade aguda é reversível e pode aparecer horas a dias após a administração do MTX, enquanto a crónica pode aparecer até anos após a administração. Em casos de maior gravidade, o indivíduo pode desenvolver leucoencefalopatias, praticamente irreversíveis e com danos permanentes, como desmielinização e atrofia cerebral. [42]

Com base nos efeitos e complicações descritas, é de reiterar a ideia de que os utentes sob a terapêutica com MTX, oral ou injetável, devem estar sob constante vigilância. Adicionalmente, a probabilidade de manifestações está correlacionada com a idade e comorbilidades apresentadas pelo doente, assim como com o aumento da frequência da toma e da dose, pelo que, estas devem ser mantidas ao mínimo exequível.

5.3. – Contraindicações e interações graves

O fármaco em análise atua como teratogénico e está contraindicado em mulheres grávidas ou em período de amamentação. Salienta-se que, utentes que apresentem

imunossupressão ou HIV positivo, também não deverão recorrer a esta terapia, uma vez que a sua imunidade irá ficar gravemente comprometida. Por último, o alcoolismo ou consumo regular de álcool é também contraindicado, devido à competição do álcool com o MTX pelas enzimas hepáticas, aumentando a possibilidade de toxicidade. [36 – 38]

No que concerne a possibilidade de interações, os fármacos anti-inflamatórios não esteroides e outros fármacos modificadores de doença interagem com doses elevadas de MTX, pelo que a toma concomitante é desaconselhada. A administração de vacinas vivas revela-se uma interação grave, pois a terapêutica imunossupressora irá diminuir a eficácia da vacinação. Este facto impossibilita o utente de se proteger, através da vacinação, contra vírus como o Influenza, Herpes Zoster, Flavivirus, entre outros. [36, 37] A toma de acitretina, um queratolítico utilizado maioritariamente para o tratamento de psoríase, é responsável pelo aumento dos níveis séricos de MTX, pelo que a sua toma conjunta pode aumentar o desenvolvimento de hepatites. [49] Nestes casos, os profissionais de saúde devem promover a literacia em saúde e, em conjunto com o utente, devem eleger o tratamento mais benéfico.

Por fim, a comunicação com o utente e a anamnese são essenciais para garantir a segurança da terapêutica. O MTX apresenta na sua constituição, injetável e oral, lactose, pelo que o conhecimento do histórico de intolerâncias e alergias do doente é de grande relevância.

6. Perspetivas futuras

Como é possível constatar no ponto anterior, o impacto negativo na qualidade de vida do utente está maioritariamente associado aos efeitos adversos e toxicidade do fármaco. Adicionalmente, em terapêuticas de longo prazo, o aumento da sua dosagem é bastante comum, o que favorece a sobrecarga dos transportadores (via oral), e conseqüente diminuição da absorção. De modo a minimizar estas problemáticas, estudos recentes têm apostado no desenvolvimento de novas formulações ou no aprimoramento das existentes, através da inclusão do fármaco em diversas nanopartículas (NPs). [41]

Um estudo *in vitro* de 2024, recorreu a nanopartículas de ouro (AuNPs) para melhorar as propriedades antiproliferativa e antioxidante do MTX. A ligação das AuNPs ao MTX foi feita covalentemente, após um revestimento com polietilenoglicol. As MTX-AuNPs, de aproximadamente 200nm e com elevada estabilidade, demonstraram um aumento da ação antioxidante e citotóxica tumoral, comparativamente com a ação do MTX isoladamente. Verificou-se uma intensificação da seletividade celular, com conseqüente minimização dos efeitos adversos, o que demonstra poder vir a revelar-se uma alternativa promissora nos futuros ensaios *in vivo*. [45]

As inovações nas terapias para posologias autoimunes são bastante variadas. No tratamento da artrite reumatoide, a inserção de MTX em nanopartículas de sulfeto de propileno revelou um aumento de células T_{reg} e B_{reg} , e consequentemente aumento da libertação de citocinas anti-inflamatórias como IL-10. A diminuição do ambiente pró-inflamatório, de TNF α e de IL-6, levou à alteração de macrófagos M1 para M2. Todas as alterações anteriores foram superiores em comparação com a ação isolada do MTX. [46]

Como foi mencionado previamente, o MTX é também utilizado em inflamações do segmento posterior do olho, como uveítes. O desenvolvimento de novas formulações oculares é de elevado interesse na indústria farmacêutica, uma vez que o olho é uma estrutura que apresenta uma barreira limitante da penetração medicamentosa. Estudos realizados *in vitro* e *in vivo* em animais, concluíram que, nanopartículas à base de lactose e grupos azo (-N=N-), com potencial zeta negativo, apresentavam maior estabilidade, capacidade de penetração e seletividade. Isto acontece devido ao aumento de galectinas no exterior da célula inflamada, que captam as nanopartículas para o interior da célula, onde existe um ambiente de hipoxia. Na presença deste ambiente, a enzima azoredutase, quebra a ligação que une o grupo azo ao MTX, libertando o fármaco no seu local de ação. Com este colírio, a acumulação e ação deste fármaco nas células da retina, córnea, vítreo, entre outros, seria possível. [13]

7. Conclusão

O MTX consolidou-se como um fármaco seguro e de referência, tanto na área oncológica como nas doenças autoimunes, durante várias décadas. Demonstra uma elevada eficácia e versatilidade terapêutica, apresentando boa biodisponibilidade oral e ainda superior por via parenteral. Todavia, não está isento de efeitos adversos e risco de toxicidade.

Os avanços científicos têm permitido explorar novas abordagens de administração e estratégias de veiculação, com o recurso à nanotecnologia, o que abre um caminho para novas formulações com maior absorção, seletividade, segurança e redução do impacto negativo nos doentes. Assim, o futuro do MTX apresenta-se promissor, não apenas como tratamento eficaz, mas também como instrumento de melhoria contínua na qualidade de vida dos utentes.

Tema 2 – *Herpes Zoster* – o impacto da vacinação na prevenção da demência

1. Introdução

O *herpes zoster* (HZ), comumente conhecido por “zona”, é uma doença transmissível que incide, maioritariamente, na população acima dos 50 anos e, advém da reativação do vírus *varicella-zoster* (VVZ). Na presença de um cenário de HZ, o farmacêutico atua no contacto primário com o utente, procurando identificar a patologia. ^[50, 52] Esta pode manifestar-se de diversas formas e, um dos papéis do farmacêutico é o encaminhamento médico, de modo que o indivíduo seja diagnosticado corretamente e receba o tratamento adequado.

No entanto, a prevenção contra o desenvolvimento desta reativação é uma das prioridades e responsabilidades dos profissionais de saúde. O VVZ fica latente nos gânglios trigémeo e da raiz dorsal e pode causar alterações inflamatórias no SNC. Esta neuroinflamação tem vindo a ser associada a um maior risco de desencadeamento de doenças neurodegenerativas, como a demência. ^[51, 53 - 56] Para além de comprometer de forma significativa a autonomia e qualidade de vida da pessoa afetada, a demência exerce também um impacto negativo na comunidade envolvente, pela necessidade de cuidados acrescidos, físicos, psicológicos, sociais e financeiros. ^[53]

Assim, a vacinação contra VVZ tem sido estudada como medida preventiva contra a demência, pois permitiria mais anos com qualidade de vida, quer para o indivíduo quer para as pessoas que o rodeiam.

2. Identificação de Herpes Zóster

2.1. Etiologia e fisiopatologia da infeção

O VVZ, do grupo *Herpesvirus*, apresenta seletividade para células humanas e está associado a duas infeções. A infeção primária leva ao aparecimento de varicela e ocorre maioritariamente em crianças e jovens. Esta é uma doença altamente contagiosa, caracterizada pelo aparecimento de vesículas por todo o corpo. ^[1] Na primoinfeção, o período de incubação do VVZ dura cerca de 8 a 21 dias, e o período de contágio perdura desde os 4 dias anteriores ao alastramento vesicular até à secagem total das vesículas, com a formação de crostas. O VVZ pode ser transmitido através da respiração das partículas ou por contacto com o conteúdo vesicular. Após a resolução da varicela, o VVZ fica em estado de latência nos nervos cranianos e dorsais. ^[50, 58, 60]

A reativação do VVZ está associada a fatores como períodos de stress, diminuição da resposta imunitária pelas células T ou imunossenescência, culminando no desenvolvimento de HZ. [50, 52, 58, 60] Nesta patologia, a replicação do vírus nas células neuronais antecede a migração pelas fibras nervosas sensitivas até à pele, ao longo de um dermatomo. A presença de dor associada a erupções cutâneas vesiculares unilaterais é a manifestação mais característica de HZ, já em fase de contágio. [50, 57, 60]

2.2. Epidemiologia

Com uma distribuição mundial, o HZ tem uma incidência que varia com a idade, género, etnia e região. A reativação do VVZ é mais recorrente em mulheres e, a região asiática apresenta o maior número de casos. [50, 58] Relativamente à etnia, a população caucasiana apresenta os números de incidência mais elevados, todavia é de salientar que, a recolha de dados no continente africano é mais limitada, o que pode ter influenciado os resultados obtidos. [58] A taxa de incidência de HZ aumenta proporcionalmente com a idade, assim como a taxa de mortalidade, o que pode estar relacionado com a imunossenescência e comorbilidades dos indivíduos. [50, 58, 60] O envelhecimento demográfico progressivo que se verifica atualmente nos países desenvolvidos e nas economias em desenvolvimento, favorece a atualização dos planos de prevenção, com a inclusão de novas medidas e vacinas. Estas alterações visam o prolongamento da qualidade de vida das faixas etárias avançadas. [58]

Como referido anteriormente, a diminuição da imunidade é um fator de risco para a recorrência da infeção por VVZ, logo a população que apresente patologias autoimunes ou o sistema imunitário debilitado, terá uma taxa de incidência superior, em comparação com a restante população. [50, 58, 60] Ademais, doenças como DM e doenças cardiovasculares são também consideradas fatores de risco para o desenvolvimento de HZ. [50, 54]

Em Portugal, um estudo da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar revelou que, entre julho de 2023 e julho de 2024, cerca de 63 mil portugueses foram diagnosticados com HZ. Para além disso, relatam também uma elevada sobrecarga sobre o SNS associado a um impacto económico superior a 10 milhões de euros anuais para o Estado Português. Com a insuficiência de medidas preventivas implementadas e a exclusão da vacina contra VVZ do Plano Nacional de Vacinação, o crescimento notório da taxa de reativação do vírus na população portuguesa tem predisposição para aumentar. [59]

2.3. Manifestações Clínicas

No HZ ocorre uma inflamação nas células nervosas, desencadeando diversos sintomas, distribuídos por três fases clínicas: pré-eruptiva, eruptiva aguda e crónica. A fase pré-eruptiva/prodrómica caracteriza-se por sintomas como cefaleias, febre e fotofobia, 2 dias

antes das erupções cutâneas. A segunda fase é a de maior contágio e pode durar até 4 semanas, com o desenvolvimento de alterações eritematosas que progridem para vesículas, ao longo de um dermatomo. Os doentes revelam uma dor aguda, intensa e sem resposta a anti-inflamatórios não esteroides. Quando a dor progride além deste período, inicia-se a fase crónica, onde a dor severa pode ser associada a parestesias e sensações de choque, tornando-se incapacitante. ^[50, 60] Estes casos devem ser avaliados pormenorizadamente, de modo a tratar as possíveis complicações desenvolvidas.

A Nevralgia Pós-Herpética constitui uma das principais complicações do HZ e caracteriza-se por uma dor neuropática crónica e intensa, que perdura por meses ou anos após a resolução da fase aguda da doença. Esta dor advém da lesão e disfunção dos nervos sensitivos do dermatomo afetado pelo vírus, que causam anomalias na estrutura cerebral (massa cinzenta e conectividade intrínseca). A alodinia tátil no local da infeção é recorrente, tornando o doente sensível a estímulos mínimos. A hiperalgesia térmica proporciona uma dor severa, perante pequenas alterações de temperatura. A vacinação, como profilaxia, previne esta complicação e atenua os seus impactos físicos e psicológicos. ^[50]

O HZ oftálmico consiste numa emergência ocular, onde o VVZ afeta a divisão oftálmica do nervo trigémeo. A sintomatologia baseia-se em dor e inflamações oculares, como conjuntivites e uveítes, que podem progredir para glaucomas, cataratas e perda de visão. ^[50, 61] A ocorrência de HZ oftálmico correlaciona-se com um risco aumentado de eventos cardiovasculares, em particular acidentes vasculares cerebrais. ^[50, 52]

Por fim, a reativação do VVZ promove o aparecimento de vasculites, através da sua disseminação pelo SNC. A invasão das artérias intra e extracraniais leva a fenómenos inflamatórios granulomatosos, com a agregação de células gigantes nas paredes dos vasos arteriais, diminuindo o seu diâmetro e aumentando o risco de trombose, necrose celular e formação de aneurismas. ^[50, 52] A acumulação do VVZ nos nervos do SNC favorece um ambiente inflamatório, com a libertação de citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigénio. Esta libertação prolongada favorece complicações como encefalites, meningites e a neurodegeneração, característica de doenças como a demência. ^[53, 55, 61, 67]

2.4. Tratamento Farmacológico

O tratamento de HZ em fase aguda tem como objetivo principal a resolução célere da doença, através de antivíricos. Para a maior eficácia do tratamento, este deve ser iniciado nas primeiras 72h sintomáticas, sendo importante o diagnóstico atempado. ^[13]

Os fármacos de primeira linha de tratamento são o aciclovir e o seu pró-fármaco, valaciclovir, ambos de administração oral. Após ingestão, o valaciclovir é convertido em

valina e aciclovir, onde o último é transformado intracelularmente em trifosfato de aciclovir. Este composto atua seletivamente nas células víricas, através da inibição da replicação do DNA. Devido ao risco de toxicidade renal associado a ambos os compostos, a brivudina constitui uma opção preferencial, pela sua segurança e regime posológico simplificado (uma toma diária). Adicionalmente, em pacientes com resistência aos antivíricos de primeira linha, o famciclovir revelou ser a escolha de eleição. Nesta fase, a toma concomitante de paracetamol e, ou anti-inflamatórios não esteroides pode ajudar na diminuição da dor. [50, 62]

A terapêutica instituída para a Nevralgia Pós-Herpética consiste em substâncias com capacidade de controlar a dor neuropática intensa. A gabapentina, pregabalina e antidepressivos tricíclicos são os fármacos orais de primeira linha, assim como os dispositivos transdérmicos ou as formulações tópicas com lidocaína. [50, 62]

Em suma, o tratamento de HZ e Nevralgia Pós-Herpética deve ser individualizado, considerando a idade, função renal, sintomatologia, comorbilidades e possíveis interações, em caso de polimedicação.

3. Vacinação contra VVZ e Nevralgia Pós-Herpética

As medidas preventivas não farmacológicas centram-se sobretudo no reforço do sistema imunitário, na gestão do stress e evicção do contacto com indivíduos portadores do vírus, em fase ativa. [50, 60] Em termos de profilaxia farmacológica, destacam-se as duas vacinas desenvolvidas: vacina viva atenuada e vacina recombinante.

Em 2006, foi introduzida no mercado a primeira vacina preventiva de HZ e Nevralgia Pós-Herpética. A Zostavax consistia numa vacina viva atenuada do VVZ, de dose única, que podia ser administrada à população com idade superior a 50 anos, após ter tido contacto prévio com o vírus. [50 - 52] A vacina levava ao aumento de linfócitos T CD4⁺, reativos perante determinadas glicoproteínas de VVZ. A ação de Zostavax reforçava o sistema imunitário, através do reconhecimento do vírus e acumulação de linfócitos T CD4⁺ de memória, para uma resposta rápida perante uma tentativa de reativação. [50, 51, 64] Uma vez que apresentava na sua constituição um componente vivo do VVZ, não podia ser utilizada na população imunossuprimida ou imunocomprometida, o que revelava ser uma desvantagem. [51] Esta limitação originou a procura de novas soluções, nomeadamente o desenvolvimento de uma nova vacina. A pedido do titular de autorização de introdução no mercado, a Comissão Europeia retirou Zostavax do mercado, a 1 de junho de 2025. A vacina em questão não era comercializada na Europa desde 1 de maio do mesmo ano. [63]

A FDA aprovou, em 2017, a autorização de introdução no mercado da nova vacina recombinante, Shingrix, para pessoas com mais de 50 anos. Em 2018, foi aprovada na

Europa e, posteriormente, a sua indicação terapêutica sofreu alterações, após a comprovação de que poderia ser administrada a pacientes com imunossupressão/imunocomprometimento e idade igual ou superior a 18 anos. ^[51] A recombinação de antígenos de glicoproteína E no VVZ, induz o ataque do sistema imunitário ao vírus, através de linfócitos T e anticorpos. Esta ação é exacerbada através de um constituinte adjuvante vacinal, o AS01B, que estimula a produção de linfócitos T CD4⁺ e linfócitos B e, consequentemente, de anticorpos. ^[51, 65]

A vacina Shingrix é administrada em duas doses intramusculares, com um intervalo mínimo de dois meses. Em indivíduos com imunidade comprometida, este intervalo pode ser reduzido para um mês, de forma a promover uma resposta imunológica mais rápida. Em pacientes oncológicos e transplantados, a vacinação pode ser iniciada após no mínimo doze e três meses após a recuperação, respetivamente. Apesar da toma de uma dose demonstrar bons resultados contra HZ e Nevralgia Pós-Herpética, a posologia recomendada deve ser cumprida para que seja obtida a sua maior eficácia. ^[51, 57, 65] A vacina recombinante demonstrou também ser eficaz na prevenção de complicações como vasculites e HZ oftálmico. ^[65] Os efeitos adversos mais frequentemente notificados foram dor no local da administração, cefaleias, mialgia e fadiga, sendo que a sua incidência foi superior em grupos de idades inferiores, comparativamente com a população com idade superior a 70 anos. As contraindicações da vacina Shingrix são a reação anafilática após a primeira dose ou a algum excipiente incluído na formulação, e a presença de doença aguda no momento da administração. ^[51, 57, 65] Devido à falta de estudos, a sua administração em grávidas ou mulheres em período de amamentação não é recomendada. ^[65]

Na Europa, países como Alemanha, Itália, Polónia, entre outros, asseguram a participação total da vacinação contra HZ e Nevralgia Pós-Herpética, dirigida a grupos específicos da população em maior risco. ^[51] Em Portugal, a vacina recombinante não integra o Plano Nacional de Vacinação e não dispõe de participação estatal, no entanto pode ser administrada à população nas farmácias comunitárias, mediante prescrição médica. ^[51] Shingrix é segura após um caso de HZ, e pode ser administrada após um ano da infeção. ^[57]

Recentemente, estudos têm demonstrado que a vacinação contra HZ e Nevralgia Pós-Herpética pode atuar como medida preventiva da demência, atrasando o seu desenvolvimento, principalmente na população mais idosa. ^[51, 54 - 56]

4. Enquadramento geral da demência

4.1. Caracterização da doença

A demência é uma doença neurodegenerativa que pode ser definida como um transtorno neurocognitivo, associado ao declínio contínuo de pelo menos uma das seguintes funções: perda de memória; dificuldade de compreensão expressão e atenção; diminuição da capacidade de execução de tarefas diárias; alteração da percepção-motora; problemas na socialização; entre outros. [66, 68, 69] Com o envelhecimento da população mundial, a preocupação com esta patologia é crescente, contudo esta pode desenvolver-se em diferentes faixas etárias e com diferentes características. [53, 66, 67] Dados de 2021 revelaram que, 57 milhões de pessoas haviam sido diagnosticadas com demência, estimando-se um acréscimo de cerca de 10 milhões de novos casos por ano. [69] De forma geral, o indivíduo afetado não reconhece plenamente a evolução da patologia, e sendo esta de natureza progressiva, a carga e responsabilidade recaem predominantemente sobre a família e comunidade envolvente. A demência constitui uma doença de preocupação crescente, de mau prognóstico e de elevado impacto social, económico, físico e psicológico. [53, 54, 66]

Esta pode apresentar-se sob etiologias diferentes, sendo a Doença de Alzheimer e a demência vascular as mais comuns, representando 70% e 15% dos casos, respetivamente. A Doença de Alzheimer é considerada a quinta causa de morte a nível mundial, e caracteriza-se pela acumulação de placas de β -amiloide e proteínas tau hiperfosforiladas nos neurónios, facilitando a neurodegeneração. Por outro lado, a demência vascular está associada a isquemias cerebrais e, consequentemente, à morte neuronal. Outras formas de demência são muito comuns na população com idade superior a 65 anos, como a demência frontotemporal. Esta advém de mutações que proporcionam a deposição de proteínas nos lóbulos frontal e temporal, causando alterações de humor e personalidade. [66]

A idade, hábitos tabágicos, excesso de peso, DM e hipertensão, são exemplos de fatores de risco para a neurodegeneração cerebral progressiva. Além disso, a relação entre problemas cardiovasculares, nomeadamente acidentes vasculares cerebrais, e o desenvolvimento de demência foi comprovada. [66, 69]

4.2. Tratamento

A demência representa uma doença progressiva, com um prognóstico desfavorável para a qual não existe cura. Contudo, existem medidas farmacológicas e não-farmacológicas que ajudam na melhoria da qualidade de vida do doente e da comunidade que o rodeia.

Através de estímulos físicos e do estímulo cerebral, os indivíduos com demência conseguem uma manutenção duradoura da sua rotina e da sua forma física. Exemplos de atividades que devem ser incentivadas incluem a realização das tarefas do quotidiano, a gestão das finanças pessoais, a participação em convívios sociais e a prática de exercício físico. Para além disso, a presença diária de familiares ou cuidadores é essencial, e estes devem incentivar o contacto com grupos de apoio, a realização de treino cognitivo e, devem acompanhar o indivíduo às consultas médicas. [53, 66, 68, 69]

Atualmente, não existem medidas que revertam o dano cerebral causado ou que impeçam a progressão da demência. Deste modo, o tratamento farmacológico baseia-se em medicação capaz de retardar a progressão da doença e aliviar a sintomatologia associada. As classes de fármacos utilizadas para o tratamento da demência, nomeadamente a Doença de Alzheimer, consistem em inibidores da colinesterase (donepezilo, galantamina e rivastigmina) e antagonistas dos recetores N-metil-D-aspartato (memantina). Esta última substância é igualmente utilizada para tratar a demência vascular. [53, 66, 69]

Os inibidores da acetilcolinesterase são utilizados para o tratamento da demência inicial e intermédia, no entanto causam frequentemente efeitos adversos como alterações cardiovasculares, perda de peso e úlceras peptídicas. Estes atuam seletiva e reversivelmente na enzima, promovendo uma maior disponibilidade de acetilcolina nos terminais nervosos. Isto promove as sinapses cerebrais e potência a transmissão colinérgica, o que na demência se reflete com a preservação das funções cognitivas. [66, 70 - 72] A memantina atua não competitivamente, diminuindo os níveis de glutamato no cérebro. [73] Está inserida na terapêutica em casos severos, uma vez que apresenta uma elevada capacidade de proteção neurotóxica. O anticorpo monoclonal recombinante, aducanumab, foi também aprovado recentemente pela FDA para a terapêutica contra a demência. Este diminui a agregação de placas de β -amiloide cerebrais, contudo a sua utilização é ainda reduzida. [66]

Na terapêutica dos indivíduos com demência, a utilização de antidepressivos e antipsicóticos pode ser considerada para o controlo de sintomas psicológicos e comportamentais. Contudo, a sua introdução deve ser restrita a situações em que se revele clinicamente indispensável. O controlo de doenças cardiovasculares, DM e dos níveis de colesterol são de igual modo importantes para reduzir a progressão da doença, uma vez que os fatores metabólicos e vasculares contribuem para neurodegeneração e para o comprometimento cognitivo. [53, 66, 69]

5. Associação entre Herpes Zóster e o risco de demência

5.1. Mecanismos patogénicos propostos

Estudos clínicos realizados nos últimos anos, demonstraram uma associação entre a reativação do VVZ e a aceleração de processos neuroinflamatórios, levando potencialmente à neurodegeneração, um fator central no desenvolvimento da demência. [54, 55] Os mecanismos pelos quais o VVZ desencadeia esta patologia ainda não estão completamente esclarecidos, contudo existem várias hipóteses que sustentam esta correlação.

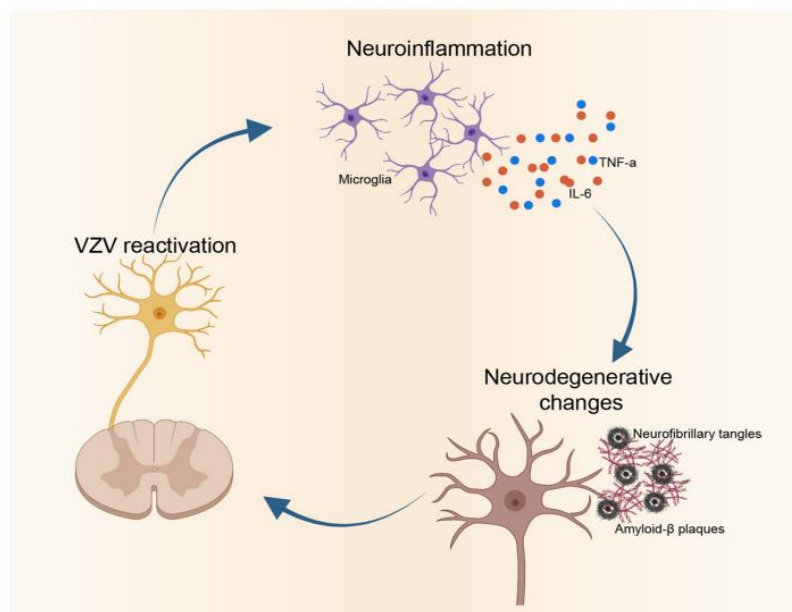


Figura 3. Mecanismo de ação proposto para a relação entre a reativação de VVZ e a neurodegeneração. A reativação de VVZ no SNC promove um ambiente pró-inflamatório, com a libertação de IL-6, TNF- α , entre outros. Estes compostos favorecem a neurodegeneração, com a formação de novos fibrilares e com a acumulação de placas de β -amiloide no cérebro. Retirado de [55]

Como referido anteriormente, o VVZ fica latente nos nervos cranianos e dorsais e, com a reativação do vírus pode desencadear-se uma infeção do sistema nervoso periférico ou central. Foi detetado o DNA do VVZ nos fluídos circulantes cerebrais, o que justifica a sua propagação na circulação. Assim, o primeiro mecanismo proposto (figura 3) baseia-se na formação de um ambiente pró-inflamatório e de lesões vasculares no cérebro. Perante a reativação de VVZ, dá-se a ativação de astrócitos e microglia, assim como a libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6) e de TNF- α . Esta sinalização induz a apoptose nas células neuronais e, a longo prazo, a neurodegeneração, com a formação de agregados neurofibrilares, acumulação de placas de β -amiloide, e deposição de proteínas Tau hiperfosforiladas. Estas são características de demência, principalmente as mais comuns, Doença de Alzheimer e demência vascular. [54, 55, 67]

O segundo mecanismo proposto relaciona o desenvolvimento de demência com a ação indireta por parte da reinfeção com VVZ em imunocomprometidos. Esta população

apresenta 51% de probabilidade de desenvolvimento de HZ, em comparação com os indivíduos saudáveis. Estes indivíduos apresentam maior probabilidade de desenvolverem complicações associadas, tais como a invasão de VVZ no parênquima cerebral e, como consequência, meningites, encefalites ou mielites. Estas são inflamações no sistema nervoso central que originam sequelas graves, num ambiente inflamatório. Este favorece a neurodegeneração e aumenta o risco de desenvolvimento de demência. [55]

O desenvolvimento de HZ oftálmico promove o desenvolvimento de outra hipótese, baseada nas vasculites induzidas pelo VVZ. Para além de estas aumentarem o risco de acidentes vasculares cerebrais e trombozes, [52] potenciam a redução do fluxo sanguíneo e hipoxia neuronal, resultando num maior comprometimento cognitivo vascular. O dano neuronal e a perda progressiva de funções cognitivas favorecem o desenvolvimento ou agravamento da demência, principalmente a demência vascular. [55, 67]

5.2. A vacinação como prevenção

A vacinação contra VVZ constitui uma medida preventiva eficaz no controlo de HZ e da Nevralgia Pós-Herpética. Considerando a correlação entre HZ e a demência, admite-se que a vacinação possa também prevenir esta última, uma vez que impede os mecanismos de neuroinflamação e lesão vascular supracitados. Para avaliar esta hipótese promissora, têm sido realizados vários estudos observacionais.

A vacina recombinante induz uma resposta específica pelos linfócitos T CD4⁺ e anticorpos, mas também a ativação e aumento da imunidade inata. Foi comprovado que esta ativação leva a melhorias na resposta imunitária do organismo, contra patógenos e inflamações crónicas. Esta potenciação imunitária promove um estado de alerta contínuo, por parte dos monócitos e células “natural killers”. Aquando da reativação de VVZ, a imunidade está reforçada e permite uma melhor resolução, com decréscimo da inflamação neuronal. Cumulativamente, em casos de imunossenescência, esta vacinação fortalece o sistema imunitário, o que atrasa o desenvolvimento da neurodegeneração e, como consequente, da demência. [54 – 56, 67] Assim, o indivíduo ganha anos de qualidade de vida, assim como a sua comunidade envolvente.

Outra hipótese baseia-se na capacidade da vacinação manter a latência de VVZ. Sem a reativação deste vírus, não existe comprometimento do SNC ou aumento da neuroinflamação. Por conseguinte, existe uma diminuição da probabilidade de incidência de demência no indivíduo. [54, 56]

De salientar que nenhuma das hipóteses foi completamente comprovada e que, para uma melhor interpretação e conclusões mais objetivas, estão atualmente a ser realizados estudos de caso-controlo.

6. Conclusão

O envelhecimento da população mundial está associado a um aumento de imunossenescência, comorbilidades dos indivíduos e aparecimento de patologias oportunistas, como a reativação de VVZ. Este vírus associado a HZ, Nevralgia Pós-Herpética e outras complicações, tem um impacto significativo na população e na economia. Perante esta realidade, cabe aos profissionais de saúde não apenas a sua identificação e tratamento, mas também a implementação de medidas de prevenção.

Recentemente, a sua correlação com a demência tem vindo a ser estudada, como uma consequência a longo prazo e, sendo esta uma doença neurodegenerativa progressiva, a sua prevenção é de elevado interesse. A vacinação contra VVZ surge assim, como uma medida preventiva promissora, capaz de reduzir a carga individual e social da doença.

Neste contexto, o farmacêutico, pela sua proximidade com o utente, desempenha um papel essencial na promoção da saúde, através da literacia da população para esta patologia, do incentivo à adesão vacinal, da identificação precoce de sinais e sintomas e do encaminhamento para cuidados médicos. Além disso, a sua atuação integrada em equipas multidisciplinares de saúde contribui de forma significativa para a prevenção e melhoria de qualidade de vida dos utentes.

Conclusão global

O estágio curricular representa um momento de mudança na vida académica. O momento em que podemos colocar em prática os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, em duas áreas importantíssimas da profissão farmacêutica: farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

No hospital Szent Márgit Kórház, ao abrigo do programa ERASMUS+, o estágio curricular permitiu-me explorar diferentes abordagens terapêuticas, num contexto multidisciplinar, com profissionais altamente qualificados. As atividades realizadas ao longo deste período permitiram-me conhecer novos fármacos, diversos métodos de trabalho e um sistema de saúde diferente, no qual o farmacêutico clínico representa um papel fundamental na toma de decisão da terapêutica. Foi também através da Farmácia Clínica, que tive a oportunidade de contactar diretamente com o doente, o que me permitiu adquirir novas competências, profissionais e pessoais, essenciais para uma farmacêutica.

No início do estágio curricular na Farmácia do Parque, os sentimentos de apreensão e nervosismo eram os mais presentes, associados ao primeiro contacto com a profissão em contexto comunitário e, com o utente. Aqui, o papel do farmacêutico é fulcral nos cuidados de saúde e na educação para a literacia em saúde da população, pelo que a capacitação das competências humanas é tão importante quanto as científicas. Com o decorrer do estágio, consolidei os meus conhecimentos e desenvolvi um novo sentido de responsabilidade. Para além disso, compreendi que, enquanto farmacêutica comunitária, a procura pelo “saber” é essencial, para garantirmos a excelência do aconselhamento e dos serviços prestados ao utente. Agora, após o fim do estágio, reconheço a evolução das minhas capacidades e, uma confiança e segurança superior no atendimento.

Todos os temas e atividades conduzidos durante este período, evidenciam não apenas a consolidação das competências e conhecimentos adquiridos ao longo do estágio, mas também aqueles desenvolvidos ao longo dos cinco anos de formação.

Assim, dou por concluído o meu percurso académico e curricular com um sentimento de realização e com motivação para o futuro, sentindo-me preparada e entusiasmada para enfrentar os próximos desafios.

Bibliografia

1. Prof. Dr. Endre Pintér. Kórházunk története – *Budapesti Szent Margit Kórház* [Online]. Szentmargitkorhaz.hu. 2023. Disponível em: <https://www.szentmargitkorhaz.hu/korhazrol/korhazunk-tortenete/> [Acedido a 5 de abril de 2025].
2. Rodrigues M, Rodrigues I, Conceição J. Importância dos Medicamentos Manipulados na Terapêutica: Revisão histórica e estado atual. *Acta Farmacêutica Portuguesa* [Online]. 2023 Jul 11;12(1):51–70. Disponível em: <https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/359/272>
3. Chu DK, Schneider L, Asiniwasis RN, Boguniewicz M, De Benedetto A, et al. Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE– and Institute of Medicine–based recommendations. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2023 Dec 18;132(3). <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009>
4. Nair, A.B.; Kumar, S.; Dalal, P.; Nagpal, C.; Dalal, S.; Rao, R.; Sreeharsha, N.; Jacob, S. Novel Dermal Delivery Cargos of Clobetasol Propionate: An Update. *Pharmaceutics* 2022, 14, 383. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020383>
5. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Clobetasol 0,5mg/g, [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 12 de abril 2025]
6. Gyógyszeradatbázis [Online]. Ogyei.gov.hu. 2025. Disponível em: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=22544 [Acedido a 12 de abril de 2025].
7. Infarmed. Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos, 170-171 [Online]. www.infarmed.pt. 2006. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/formulario-hospitalar-nacional-de-medicamentos [Acedido em 13 de abril de 2025].
8. Cilostazol Overview - Active Ingredient – RxReasoner. Rxreasoner.com. 2020. Disponível em: <https://www.rxreasoner.com/substances/cilostazol> [Acedido a 5 de maio de 2025]
9. Kroonen MYAM, Stevens J, de Zeeuw D, Heerspink HJL. Association between individual cholesterol and proteinuria response and exposure to atorvastatin or rosuvastatin. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21: 2635–2642. <https://doi.org/10.1111/dom.13849>

10. James J. DiNicolantonio, Carl J. Lavie, Victor L. Serebruany & James H. O'Keefe (2013) Statin Wars: The Heavyweight Match-Atorvastatin versus Rosuvastatin for the Treatment of Atherosclerosis, Heart Failure, and Chronic Kidney Disease, *Postgraduate Medicine*, 125:1, 7-16, <https://doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2620>
11. Drugs.com. Prescription drug information, interactions & side effects [Online]. Drugs.com. 2025. Disponível em: <https://www.drugs.com/> [Acedido a 6 de maio 2025]
12. Roy D, Ahmed S. Principles of systemic anticancer therapy (SACT). *Surgery (Oxford)*. 2024 Jan 11;42(3):164–9.
13. National Cancer Control Programme. SACT Guidance, Documents and Resources [Online]. HSE.ie. 2024. Disponível em: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/medonc/sactguidance/> [Acedido a 19 maio de 2025]
14. Billingham MJ, Mittal R. Peripheral venous extravasation injury. *BJA Education*. 2022 Dec;23(2).
15. Kreidieh FY. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World Journal of Clinical Oncology*. 2016;7(1):87
16. Ordem dos Farmacêuticos. (2018). Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM). [Online]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_1834827175bf58d479434f.pdf [Acedido a 24 de julho de 2025].
17. Ordem dos Farmacêuticos, CIM (Centro de Informação do Medicamento). Compreender a Polimedicação [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/compreender-a-polimedicacao/> [Acedido a 24 de julho de 2025].
18. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Molinar 22.400 U.I., comprimidos revestidos por película [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 2 de julho de 2025]
19. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Donepezilo 10mg, comprimidos revestidos por película [Online]. 2022. Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml?med_guid=25feccf06d9011e29d58f48c067df7a6 [Acedido a 5 de julho de 2025]

- 20.** Grzeskowiak LE, Roberts CT, Calabretto HE. Emergency contraception - an evidence-based practice guide. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2017 Dec;47(6):486–93.
- 21.** Infarmed. Resumo das Características do Medicamento Postinor 1500 microgramas [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 31 de julho de 2025]
- 22.** Infarmed. Resumo das Características do Medicamento Femke 30 mg [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 31 de julho de 2025]
- 23.** Postinor, a pilula do dia seguinte - Postinor [Online]. Postinor. 2023. Disponível em: <https://postinor.pt> [Acedido a 31 de julho de 2025]
- 24.** Diário da República. Despacho n.º 3390/2025, de 17 de março [Online]. Diariodarepublica.pt. 2025. Disponível em: <https://diariodarepublica.pt/dr/detalhe/despacho/3390-2025-911131335> [Acedido a 28 de julho de 2025]
- 25.** SNS 24 [Online]. Sns24.gov.pt. 2015. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-cronicas/diabetes> [Acedido a 28 de julho de 2025]
- 26.** Ordem dos Farmacêuticos. CIM (Centro de Informação do Medicamento). Medicamentos para o tratamento da diabetes [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/medicamentos-para-o-tratamento-da-diabetes/> [Acedido a 28 julho de 2025]
- 27.** Infecção urinária | CUF [Online]. www.cuf.pt. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/infecao-urinaria> [Acedido a 29 de julho de 2025]
- 28.** Imam TH. Considerações gerais sobre infecções do trato urinário (ITUs) [Online]. Manual MSD Versão Saúde para a Família. Manuais MSD; 2022. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-renais-e-urin%C3%A1rios/infec%C3%A7%C3%B5es-do-trato-urin%C3%A1rio-itus/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-infec%C3%A7%C3%B5es-do-trato-urin%C3%A1rio-itus> [Acedido a 27 julho de 2025]
- 29.** Reza Pishdad, Auwaerter PG, Kalyani RR. Diabetes, SGLT-2 Inhibitors, and Urinary Tract Infection: a Review. *Current diabetes report*. 2024 Mar 1;24(5):108–17.

- 30.** Infecção urinária | CUF [Online]. www.cuf.pt. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/infecao-urinaria> [Acedido a 29 de julho de 2025].
- 31.** Direção Nacional de Saúde. Normas de Orientação Clínica | Tratamento ITU comunidade em adultos [Online]. Nocs.pt. 2011. Disponível em: <https://nocs.pt/tratamento-itu-comunidade-adultos/> [Acedido a 29 de julho de 2025]
- 32.** Peixoto Martins G, Lopes da Cunha MR. Methenamine Hippurate for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: An Evidence-Based Review. *Gaz Med* [Online]. 29 Dez 2023; 10(4):315-20. Disponível em: <https://doi.org/10.29315/gm.v1i1.718>
- 33.** Silje Rebekka Heltveit-Olsen, Egill Snaebjörnsson Arnljots, Sundvall PD, Gunnarsson R, Kowalczyk A, Maciej Godycki-Cwirko, et al. Methenamine hippurate as prophylaxis for recurrent urinary tract infections in older women – a triple-blind, randomised, placebo-controlled, phase IV trial (ImpresU). *Clinical Microbiology and Infection* [Online]. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2025.07.006>
- 34.** Ordem dos Farmacêuticos. Qual o papel do arando na prevenção das infeções do trato urinário? [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/qual-o-papel-do-arando-na-prevencao-das-infeco-es-do-trato-urinario/> [Acedido a 29 de julho de 2025]
- 35.** PubChem. Methotrexate [Online]. Nih.gov. PubChem; 2025. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/methotrexate#section=Biologic-Description> [Acedido a 4 de setembro de 2025]
- 36.** Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Ledertrexato 2,5 mg comprimidos [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 4 de setembro de 2025]
- 37.** Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Nordimet 10mg solução injetável em caneta pré-cheia [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 4 de setembro de 2025]
- 38.** Bedoui Y, Guillot X, Sélambarom J, Guiraud P, Giry C. Methotrexate an Old Drug with New Tricks. *International Journal of Molecular Sciences* [Online]. 2019 Out 10 [; 20(20):5023. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms20205023>
- 39.** Maksimovic V, Pavlovic-Popovic Z, Vukmirovic S, Cvejic J. Molecular mechanism of action and pharmacokinetic properties of methotrexate. *Molecular Biology Reports* [Online]. 2020 maio 15; 47(6):4699–708. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11033-020-05481-9>

40. Zixuan Z, Zhenglai H, Xinyi L, Yang L. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Online]. 2022;150. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113074>
41. Maksimović V, Goločorbin-Kon S, Mikov M, Cvejić J. New horizons of methotrexate application. *PONS - medicinski casopis* [Online]. 2020; 17(1):20–6. Disponível em: <https://doi.org/10.5937/pomc17-24188>
42. Besora S, Garcilazo-Reyes Y, Velasco R. Methotrexate-induced neurotoxicity in oncology: Current issues for a classic drug. *Journal of the neurological sciences* [Online]. 2025 Autumn; 473:123514. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2025.123514>
43. Revista de La OFIL. Medicamentos com autorização de introdução no mercado em Portugal que podem ser administrados por via intratecal: indicações, posologia e observações - ILAPHAR| Revista de la OFIL [Online]. ILAPHAR | Revista de la OFIL. 2016. Disponível em: <https://www.ilaphar.org/medicamentos-com-autorizacao-introducao-no-mercado-em-portugal-podem-administrados-via-intratecal-indicacoes-posologia-e-observacoes/>
44. Mulligen E van, Bour SS, Goossens LMA, Mölken MR, Annette. Is a 1-year course of methotrexate in patients with arthralgia at-risk for rheumatoid arthritis cost-effective? A cost-effectiveness analysis of the randomised, placebo-controlled TREAT EARLIER trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Online]. 2024 Sep 18; 84: ard-226286. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/ard-2024-226286>
45. Bostiog DI, Simionescu N, Coroaba A, Marinas IC, Chifiriuc MC. Multi-shell gold nanoparticles functionalized with methotrexate: a novel nanotherapeutic approach for improved antitumoral and antioxidant activity and enhanced biocompatibility. *Drug delivery* [Online]. 2024 Dec; 31(1):2388624. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10717544.2024.2388624>
46. Zhang Y, Gao Y, Li N, Xu L, Wang Y, Liu H. Polypropylene sulfide methotrexate nanoparticles target the synovial lymphatic system to restore immune tolerance in rheumatoid arthritis. *International journal of pharmaceutics* [Online]. 2024 Autumn ; 665:124713. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2024.124713>
47. Hou XY, Zhang XL, Ying AK, Yue YX, Yang T, Guo DS, et al. Ophthalmic formulation of methotrexate: a strategy of using the self-assembled LacAC4A nanoparticles for non-invasive drug delivery to the ocular posterior segment. *Drug Delivery* [Online]. 2025 May 29; 32(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1080/10717544.2025.2509962>
48. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, Alharthy BT, Alenazi FE, Alali GH, et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus* [Online]. 2022 Sep 23; 14(9). DOI 10.7759/cureus.29518

- 49.** Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Neotigason 10 mg Cápsulas [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 12 de setembro 2025]
- 50.** Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses* [Online]. 2022;14(2):192. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/v14020192>
- 51.** Oleszko M, Zapolnik P, Czajka H. Herpes Zoster Vaccination: Insights into Efficacy, Safety, and Guidelines. *Vaccines* [Online]. 2025 Apr 28;13(5):477. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/vaccines13050477>
- 52.** Parameswaran GI, Wattengel BA, Chua HC, Swiderek J, Fuchs T, Carter MT. Increased Stroke Risk Following Herpes Zoster Infection and Protection With Zoster Vaccine. *Clinical Infectious Diseases* [Online]. 2022 Jul 7;76(3): 1335–40. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac549>
- 53.** Loi SM, Cations M, Velakoulis D. Young-onset dementia diagnosis, management and care: a narrative review. *The Medical Journal of Australia* [Online]. 2023 Feb 19;218(4):182–9. Disponível em: <https://doi.org/10.5694/mja2.51849>
- 54.** Yin Y, Deng J, Liu J. The association between herpes zoster vaccination and the decreased risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Journal of Alzheimer s Disease* [Online]. 2025 Jun 23; Disponível em: <https://doi.org/10.1177/13872877251351593>
- 55.** Ma Y, Karako K, Song P, Xia Y. Can the herpes zoster vaccination be a strategy against dementia? *Drug Discoveries & Therapeutics* [Online]. 2025 Apr 30;19(2):124–8. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/ddt/19/2/19_2025.01032/_article
- 56.** Taquet M, Dercon Q, Todd JA, Harrison PJ. The recombinant shingles vaccine is associated with lower risk of dementia. *Nature Medicine* [Online]. 2024 Jul 25;1–1. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03201-5>
- 57.** Ordem dos Farmacêuticos. A vacinação contra o herpes zóster pode ser realizada após um episódio de zona? [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2025. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/a-vacinacao-contr-o-herpes-zoster-pode-ser-realizada-apos-um-episodio-de-zona/> [Acedido a 16 de setembro de 2025]
- 58.** Van Oorschot D, Vroling H, Bunge E, Diaz-Decaro J, Curran D, Yawn B. A systematic literature review of herpes zoster incidence worldwide. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Online]. 2021;17(6):1714–32. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1847582>
- 59.** António Gonçalves. Cerca de 63 mil portugueses foram diagnosticados com Zona no último ano - Medjournal [Online]. Medjournal. 2024. Disponível em:

<https://medjournal.pt/2024/11/25/cerca-de-63-mil-portugueses-foram-diagnosticados-com-zona-no-ultimo-ano/> [Acedido a 19 de setembro de 2025]

60. SNS 24. Herpes zoster (zona) [Online]. Sns24.gov.pt. 2015. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-infecciosas/herpes-zoster-zona/>

[Acedido a 19 de setembro de 2025]

61. Tran KD, Falcone MM, Choi DS, Goldhardt R, Karp CL, Davis JL, et al. Epidemiology of Herpes Zoster Ophthalmicus. *Ophthalmology*. 2016 Jul;123(7):1469–75. DOI: 10.1016/j.optha.2016.03.005

62. Kelley, Angela PA-C. Herpes zoster: A primary care approach to diagnosis and treatment. *JAAPA* 35(12): p13-18, December 2022. DOI: 10.1097/01.JAA.0000892712.73041.ae

63. European Medicines Agency. Zostavax | European Medicines Agency [Online]. www.ema.europa.eu. 2025. Disponível em:

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax> [Acedido a 20 de setembro de 2025]

64. European Medicines Agency. EPAR Zostavax [Online]. 2023. Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000674/human_med_001185.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125&jsenabled=true [Acedido a 20 de setembro de 2025]

65. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Shingrix [Online]. 2023.

Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 20 de setembro de 2025]

66. Emmady PD, Schoo C, Tadi P. Major Neurocognitive Disorder (Dementia) [Online].

PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557444/> [Acedido a 21 de setembro de 2025]

67. Tang E, Ray I, Arnold BF, Acharya NR. Recombinant zoster vaccine and the risk of dementia. *Vaccine* [Online]. 2025 Jun; 46:126673. DOI: 10.1016/j.vaccine.2024.126673.

68. SNS 24. Demência [Online]. Sns24.gov.pt. 2015. Disponível em:

<https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/saude-mental/demencia/> [Acedido a 21 de setembro de 2025]

69. World Health Organization. Dementia [Online]. World Health Organization. 2025.

Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia> [Acedido a 21 de setembro de 2025]

70. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, ARICEPT (Donepezilo), comprimidos revestidos por película. [Online]. 2023. Disponível em:

<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 22 de setembro de 2025]

71. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Exelon (Rivastigmina), cápsulas. [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 22 de setembro de 2025]

72. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Reminyl (Galantamina) cápsulas de libertação prolongada. [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 22 de setembro de 2025]

73. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento, Ebixa (Memantina), comprimidos revestidos por película. [Online]. 2023. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> [Acedido a 22 de setembro de 2025]

Anexos

Anexo 1. Análises Laboratoriais da doente com anemia em contexto hospitalar

	Érték	Egység	Abn.	Referencia tartomány	
Se Na:	141	mmol/l		135-146	F
Se K:	3.70	mmol/l		3.50-5.50	F
Se Cl:	105	mmol/l		95-109	F
Se Ca:	2.55	mmol/l		2.20-2.65	F
Se Mg:	0.93	mmol/l		0.80-1.00	F
Anorg.P:	1.20	mmol/l		0.80-1.45	F
Se Fe:	3.0	umol/l	L	10.0-26.0	F
Transzferrin:	3.6	g/L		2.0-3.6	F
SGOT:	15	U/l		4-46	F
SGPT:	6	U/l		4-49	F
LDH:	242	U/l		200-460	F
Gamma GT:	20	U/l		7-50	F
Alk.foszfát.:	51	U/L		30-120	F
Cholineszt.:	6615	U/l		4000-11500	F
Se.Amylase:	40	U/l		20-100	F
Se Lipase:	36	U/l		<67	F
CPK:	37	U/l		24-170	F
Se Húgysav:	229	umol/L		155-357	F
Karbamid:	6.6	mmol/l		2.8-7.2	F
Se.Kreat:	153	umol/L	H	45-84	F
Becsült GFR:	27		L	>90	
mértékegység: ml/perc/1,73 m2 (a 60-90 közötti érték szürke zónának minősül)					
Cholesterin:	2.5	mmol/l	L	2.6-5.2	F
Triglicerid:	1.8	mmol/l	H	0.4-1.7	F
HDL cholest.:	1.03	mmol/l		>0.90	F
LDL cholest.:	0.67	mmol/l		<3.40	F
Össz Fehérje:	68	g/l		65-83	F
Albumin:	40	g/l		35-52	F
Globulin:	28	g/l		25-35	F
A/G:	1.4			1.0-2.0	F
Ferritin:	10	ng/mL		10-250	F

Bilirubin ö:	7	umol/l		2-21	
RF:	6.2	U/mL		<14.0	F
AST:	26	U/L		<200	F
CRP:	2.7	mg/L		<5.0	F
Szat.index:	3	%	L	12-45	F
Ca * P:	3.06			<4.44	F
Viz.mikroalb:	202.8	mg/l	H	<20.0	F
Viz.Na:	37	mmol/l			F
Viz.K:	18.2	mmol/l			F
Viz.fehérje:	1265	mg/l	H	<100	F
Viz.Kreat.:	4.6	mmol/l		2.8-10.3	F
TSH:	2.19	mIU/L		0.35-4.94	F
TPCR:	275	mg/mmol	H	<15	F
ACR:	44	mg/mmol	H	<3	F
CEA:	2.6	ng/mL		<4.0	F
CA 15-3:	19.6	U/mL		<30.0	F
CA 19-9:	14.5	U/mL		<37.0	F
CA 125:	16.2	U/mL		<35.0	F
Ált.vizelet:					F
Víz. Fajsúly:	1.015	g/cm3		1.010-1.030	F
ph:	5.5			4.8-7.8	F
Víz.feh.:	opal				F
Víz.cuk.:	negatív				F
Aceton:	negatív				F
Víz.UBG:	normál				F
Víz.bilirubi:	negatív				F
TTC:	pozitív				F
Vizelet ül.:					F
Víz.fvs:	10	/látótér	H	<5	F
vvt:	0	/látótér		<3	F
Víz.laphám.:	1	/látótér		<6	F
Kerek háms.:	0				F
Hyalin cyl.:	0	/látótér		<1	F
Bacterium:	685	/látótér	H	<500	F
Ca ox.krist:	0				F
Gomba:	0				F
B12:	177	pg/mL		107-653	F
Fólsav:	3.4	ng/mL	L	4.0-17.0	F

Anexo 2. Exemplar da folha de seguimento do utente utilizada na preparação individualizada de medicação

[illegible]

Anexo 3. Dispositivo final da preparação individualizada de medicação do utente FP001



Venalink
MEDICATION MADE SIMPLE

Nome do Paciente _____

Código do Paciente FP001

Nome da Farmácia _____

Tel. Farmácia _____

Data da preparação _____

Semana de / a _____

Médico Prescritor _____

Recomendações

- ✓ O seu farmacêutico preparou este PIM (Preparação Individualizada da Medicação) para facilitar a administração dos seus medicamentos.
- ✓ Tome os medicamentos deste blister respeitando o dia da semana e o momento do dia.
- ✓ Se o seu médico alterou a sua medicação informe o seu farmacêutico.
- ✓ Se necessita de informações sobre os medicamentos colocados no blister pergunte ao seu farmacêutico.
- ✓ Conserve este blister com os medicamentos em lugar fresco, seco, protegido da luz solar e fora do alcance das crianças.

Medicamentos no blister

Egexel 150mg
Alprazolam 0,5mg
Donepezila 10mg
Pitavastatina 4mg
Paracetamol 5mg
Pantoprazol 20mg

Medicamentos fora do blister

Manter fora do alcance e da vista das crianças
Conservar em local fresco, seco e ao abrigo da luz

	<u>Jejum</u>	PEQ. ALMOÇO	ALMOÇO	JANTAR	DEITAR	
SEG						Segunda
TER						Terça
QUA						Quarta
QUI						Quinta
SEX						Sexta
SÁB						Sábado
DOM						Domingo

Anexo 4. Guia Terapêutico do utente FP001**Código de Utente:** FP001**Medicação:**

DCI	POSOLOGIA
EFEXOR 150 MG	1 após pequeno-almoço
ALPRAZOLAM 0,5 MG	1 ao pequeno-almoço + 1 ao deitar
DONEPEZILO 5 MG	1ªSemana – 0,5 comprimido após jantar 2ªSemana – 1 após jantar 3ª Semana – 1,5 após jantar 4ª Semana e seguintes – 2 após jantar (1 Donepezilo 10 mg)
PITAVASTATINA 4 MG	1 após jantar
MOLINAR 22400 U.I.	1 comprimido de 15/15 dias
CONCOR 5 MG	1 em jejum
PANTOPRAZOL 20 MG	1 em jejum

Anexo 5. Apresentação da formação interna à equipa da Farmácia do Parque: "Intervenção Farmacêutica: ITUs nos utentes sob terapêutica para diabetes *mellitus*"

Intervenção Farmacêutica: ITUs nos utentes sob terapêutica para diabetes *mellitus*

Formação interna no âmbito do estágio curricular em Ciências Farmacêuticas

Catarina Almeida | 2024/2025 | Farmácia do Parque



Índice

01	O que é diabetes <i>mellitus</i>?	02	Medicação para diabetes <i>mellitus</i> DM1 e DM2
03	Infeções Urinárias O que são, sintomatologia e tratamento	04	Associação entre DM e existência de ITUs
05	Intervenção Farmacêutica Medidas Preventivas e Aconselhamento	06	Conclusão



01 O que é a diabetes *mellitus*

DEFINIÇÃO (Simplificada):

- Doença crónica associada a uma hiperglicemia (> açúcar no sangue);
- Má utilização da insulina no organismo ou má produção da mesma

Hormona que permite a degradação da glicose e a sua passagem para as células, para produção de energia

DIAGNÓSTICO:

- Glicemia em jejum $\rightarrow \geq 126 \text{ mg/dl}$
- Prova de tolerância à glicose oral $\rightarrow \geq 200 \text{ mg/dl}$
- Hemoglobina glicada $\rightarrow \geq 6,5\%$

TIPOS DE DM:

- Tipo 1 – autoimune, destruição células produtoras de insulina
- Tipo 2 – resistência do organismo à ação da insulina
- Gestacional – aparece aquando a gravidez e, geralmente, desaparece depois



SNS 24 [Online]. Sns24.gov.pt. 2015 [Acedido a 28 Julho 2025]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-chronicas/diabetes>

02 Medicação para diabetes *mellitus*



DM2 – Antidiabéticos orais

Classe Terapêutica	Substância Ativa	Principais Complicações
Biguanidas	Metforminas	Alterações gastrointestinais (náuseas e vómitos)
Gliptinas	Sitagliptina, Linagliptina, Vildagliptina, ...	Cefaleias, nasofaringite, infeções respiratórias
Sulfonilureias	Gliclazida, Glibenclamida, Glipizida, ...	Hipoglicemia (fraqueza, tonturas, visão turva, aumento de peso, problemas gastrointestinais)
Inibidores da α -glicosidase	Acarbose	Alterações gastrointestinais
Tiazolidinediona	Pioglitazona	Alterações cardiovasculares e nos ossos
Inibidores seletivos da SGLT2	Dapaglifozina, Empaglifozina, Canaglifozina, Ertuglifozina	Hipotensão e Infeções Urinárias

Ordem dos Farmacêuticos. CIM (Centro de Informação do Medicamento). Medicamentos para o tratamento da diabetes [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024 [Acedido a 28 julho 2025]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/medicamentos-para-o-tratamento-da-diabetes/>

02 Medicação para diabetes *mellitus*



DM1 – Dependentes de insulina

- Insulinas de ação intermédia e lenta – 1 a 2x / dia
- Insulinas de ação rápida – aquando as refeições
- Insulinas bifásicas – antes das refeições

- Utilizados **em conjunto com** terapêutica antidiabética oral ou de insulina;
- Atualmente utilizados para a **perda de peso**, devido ao aumento da sensação de saciedade



Novos Medicamentos para DM2

Agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagon

Semaglutido, Dulaglutido, Liraglutido, Exenatido
(injetáveis)



Ordem dos Farmacêuticos. CIM (Centro de Informação do Medicamento). Medicamentos para o tratamento da diabetes [Online]. Ordem dos Farmacêuticos. 2024 [Acedido a 28 julho 2025]
Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/medicamentos-para-o-tratamento-da-diabetes/>

03 Infecções Urinárias



O que são ITUs?

As Infecções do Trato Urinário são uma patologia sistémica, geralmente sintomática, associada à alocação de bactérias, micro-organismos ou outras substâncias nos órgãos e canais associados ao

Sistema Urinário.

ITUs Superiores: Rins - Pielonefrite

ITUs Inferiores: Bexiga - Cistite;
Uretra – uretrite;

> 85% bactérias intestino ou vagina

- A entrada dos micro-organismos ou bactérias pode ser proveniente do interior ou do exterior, onde através da uretra atingem a bexiga;
- **Taxa de infeção: Mulheres >> Homens**



Infeção urinária | CUF [Internet]. www.cuf.pt. [cited 2025 Jul 29]. Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/infecao-urinaria>
Imam TH. Considerações gerais sobre infecções do trato urinário (ITUs) [Online]. Manual MSD Versão Saúde para a Família. Manuais MSD; 2022 [Acedido a 27 julho 2025]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-renais-e-urin%C3%A1rios/infec%C3%A7%C3%B5es-do-trato-urin%C3%A1rio-itus/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-infec%C3%A7%C3%B5es-do-trato-urin%C3%A1rio-itus>

03 Infecções Urinárias



Sintomatologia

- Ardor ou dor ao urinar;
- Vontade frequente de urinar;
- Alteração da coloração e cheiro da urina;
- Sangue na urina;
- Micção recorrente;
- Febre;
- Náuseas e vômitos;



Tratamento

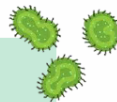
- Colheita e análise de urina;
- Identificação da bactéria ou micro-organismo responsável;
- Terapêutica com antibióticos com suscetibilidade para o causador;
- Aconselhamento de medidas comportamentais e não farmacológicas.



Infecção urinária | CUF [Internet]. www.cuf.pt. [cited 2025 Jul 29]. Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/infecao-urinaria>
Imam TH. Considerações gerais sobre infecções do trato urinário (ITUs) [Online]. Manual MSD Versão Saúde para a Família. Manuais MSD; 2022 [Acedido a 27 julho 2025]. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-renais-e-urin%C3%A1rios/infec%C3%A7%C3%B5es-do-trato-urin%C3%A1rio-itus/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-infec%C3%A7%C3%B5es-do-trato-urin%C3%A1rio-itus>

04 Associação entre DM e existência de ITUs

Bacteriúria Assintomática em Diabéticos



A maioria dos diabéticos tem bacteriúria assintomática, uma vez que a própria *diabetes mellitus* é um fator de risco.



Diminuição da resposta imunitária do organismo:

- ↓ Linfócitos T
- ↓ Neutrófilos
- ↓ Resposta humoral (linfócitos B)
- ↓ anticorpos

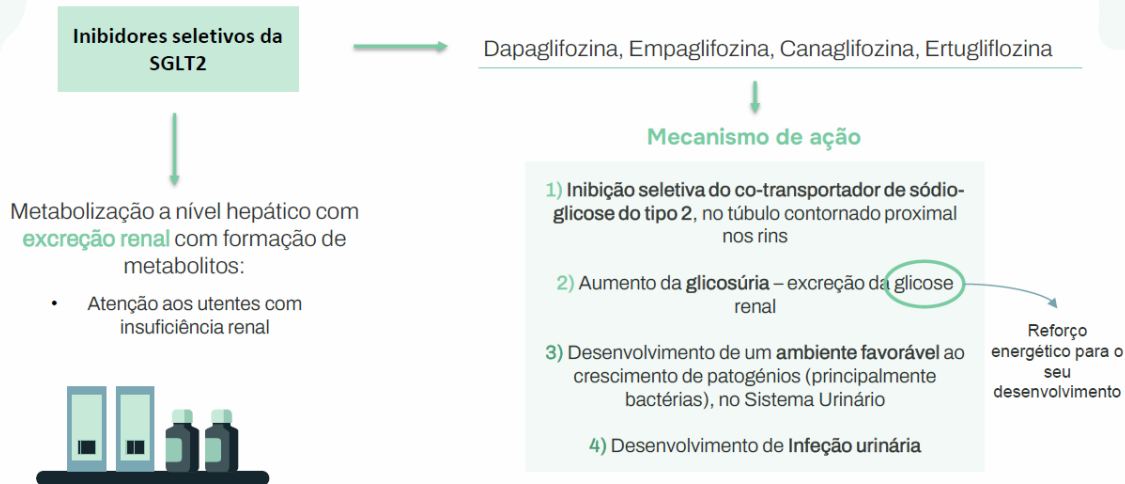
Outros Fatores de risco para UTIs :

- Idade, sexo, gravidez;
- Microalbuminúria;
- Má alimentação e falta de exercício;
- Falta de higiene íntima;
- Aumento atividade sexual;



Reza Pishdad, Auwaerter PG, Kalyani RR. Diabetes, SGLT-2 Inhibitors, and Urinary Tract Infection: a Review. Current diabetes report. 2024 Mar 1;24(5):108–17.

04 Associação entre DM e existência de ITUs



Infeção urinária | CUF [Internet]. www.cuf.pt. [cited 2025 Jul 29]. Available from: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/infecao-urinaria>
Reza Pishdad, Auwaerter PG, Kalyani RR. Diabetes, SGLT-2 Inhibitors, and Urinary Tract Infection: a Review. Current diabetes report. 2024 Mar 1;24(5):108–17

05 Intervenção Farmacêutica

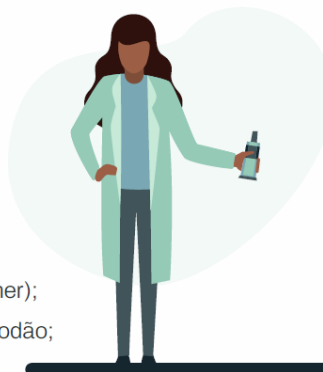
Prevenção e Aconselhamento

Medidas comportamentais:



Questionar os utentes diabéticos acerca da recorrência das ITUs ou sobre sintomatologia associada

- Aumento da ingestão de água;
- Urinar após relações sexuais;
- Evitar lavagem íntima com pHs não recomendados;
- Evitar irrigações vaginais (mulher);
- Mudar frequentemente pensos higiénicos e tampões (mulher);
- Evitar a roupa justa e tecidos sintéticos – preferenciar o algodão;



05 Intervenção Farmacêutica

Prevenção e Aconselhamento

Medidas não farmacológicas: → Aconselhar a toma de suplementos diariamente, que contêm substâncias como:

- Arando Vermelho;
- Vitamina C;
- Hibiscos;
- Própolis;
- Xiloglucano;
- Centaurii herba;
- Probióticos - Metenamina hipurato;
- Géis de lavagem íntima;

Cuidado nos níveis de açúcares dos diabéticos!



Mais indicado para infeções com Gram -, como *E.coli*



Peixoto Martins G, Lopes da Cunha MR. Methenamine Hippurate for the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections: An Evidence-Based Review. *Gaz Med [Internet]*. 2023 Dec; 29 [cited 2025 Aug. 4];10(4):315-20. Available from: <https://www.gazetamedica.pt/index.php/gazeta/article/view/7184>
Heltveit-Olsen SR, Arnljots ES, Sundvall PD, Gunnarsson R, Kowalczyk A, Godyski-Cwirko M, Platteel TN, Groen WG, Lithén SS, Sundvall S, Åhrén C, Grude N, Verheij TJM, Hertogh CPM, Lindbaek M, Høye S. Methenamine hippurate as prophylaxis for recurrent urinary tract infections in older women-a triple-blind, randomised, placebo-controlled, phase IV trial (ImpresU). *Clin Microbiol Infect*. 2025 Jul 14:S1198-743X(25)00344-1. doi: 10.1016/j.cmi.2025.07.006. Epub ahead of print. PMID: 40689691.

05 Intervenção Farmacêutica



Recomendação ao utente

- Nos casos em que o utente faça uma **terapêutica com inibidores da SGLT2** e que tenha **recorrentemente ITUs**, aconselhar o utente a deslocar-se ao médico para alteração da substância ativa;
- Podemos escrever ao **médico** em questão, comunicar no SIFARMA ou redigir uma carta escrita, para que a utente leve consigo, a aconselhar a substituição da terapêutica;
- Apesar da ITU, indicar ao utente que deve **cumprir a terapêutica antidiabética**, inclusive fazer o check da glicemia na farmácia, e garantir que não há alterações.

06 Conclusão

O farmacêutico tem um papel importantíssimo no que concerne a **Avaliação da terapêutica**, as **Reações Adversas** aos Medicamentos e as **Interações** entre estes e entre patologias, tal como acontece no caso da **DM e das ITUs**.

O **Aconselhamento Farmacêutico**, desde simples conselhos e mudanças na rotina à suplementação, e a **comunicação com os utentes** é essencial para prevenir consequências e desenvolvimentos piores de ambas as patologias

OBRIGADA!





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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