U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Érica Cecília Gonçalves Freitas

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Érica Cecília Gonçalves Freitas

Kramaré Hospital
(27 de janeiro a 27 de abril de 2025)

Farmácia da Cumieira
(15 de maio a 14 de agosto de 2025)

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato
Monitor Farmácia Hospitalar: PharmDr. Helena Barusová
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Sónia Mendes

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 referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 11 de outubro de 2025

Érica Cecília Gonçalves Freitas

Resumo

Este relatório assinala a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, realizado no âmbito do estágio curricular. Este teve a duração de 6 meses e constituiu uma oportunidade de aplicar na prática o conhecimento adquirido ao longo da formação.

O relatório encontra-se estruturado em duas partes principais, a primeira apresenta as atividades realizadas durante o estágio curricular em farmácia hospitalar, entre janeiro e abril de 2025, e em farmácia comunitária, de maio a agosto do mesmo ano e a segunda integra o desenvolvimento de dois temas científicos clinicamente relevantes na prática farmacêutica.

Em farmácia hospitalar, o estágio realizado no *Kramaré Hospital*, na Bratislava, permitiu o desenvolvimento de atividades como a preparação de cápsulas de diazóxido para um recém-nascido, implicando a adaptação de formas farmacêuticas às necessidades pediátricas e, simultaneamente, garantir a qualidade e segurança dessas preparações. De seguida, a monitorização terapêutica da vancomicina, onde abordo de que forma os parâmetros farmacocinéticos orientam a decisão clínica e como o farmacêutico contribui para equilibrar a eficácia terapêutica e a segurança. Por fim, participei ainda em testes de identificação do iodeto de potássio, realçando a importância da verificação da autenticidade dos reagentes antes da sua utilização, de acordo com a metodologias oficiais utilizadas na Eslováquia. Em farmácia comunitária, na Farmácia da Cumieira, entre as atividades realizadas destacam-se um caso clínico de uso *off-label* da testosterona em contexto desportivo, onde se procurou compreender os riscos cardiovasculares associados e relacioná-los com o perfil terapêutico do utente. Na dispensa em proximidade do secukinumab para tratamento da psoríase, procurei compreender como se operacionaliza este regime legal e quais os seus benefícios e desafios para a prática comunitária, analisados à luz da legislação e da experiência da dispensa. Por fim, exploro uma situação de aconselhamento de *Passiflora incarnata* a uma adolescente com queixas de sintomatologia ansiosa, o que me permitiu refletir sobre o papel do farmacêutico na saúde mental, avaliando os dados clínicos existentes sobre a utilização da planta e a sua adequação em grupos vulneráveis.

A segunda parte do relatório desenvolve dois temas científicos. O primeiro aborda a monitorização ambulatória da pressão arterial de 48 horas no diagnóstico e prognóstico da hipertensão arterial, levantando questões sobre a sua utilização face aos métodos de diagnóstico de referência. Por fim, o segundo tema refere-se ao MK-0616, o primeiro inibidor oral da PCSK9, onde analiso o seu desenvolvimento estrutural e clínico, bem como o potencial de se afirmar como alternativa eficaz às terapêuticas injetáveis atualmente disponíveis.

Agradecimentos

Quero deixar um agradecimento sentido à minha família, que tem sido o meu alicerce inabalável ao longo dos últimos cinco anos. Em primeiro lugar à minha irmã por também me pôr sempre em primeiro, por ser o meu maior amparo, maior conselheira e exemplo ao longo de toda a minha vida, vou ser eternamente grata por tudo que fazes por mim e sem ti nada seria possível. Ao meu sobrinho Bernardo porque tê-lo no colo trouxe-me paz e conforto nas últimas semanas desta etapa, à minha mãe ao meu pai, cujo apoio, paciência, sacrifício e presença constantes tornaram possível enfrentar cada desafio e ao meu cunhado pela sua descomplicação e ajuda ao longo desta jornada. Vocês são a minha maior inspiração.

No mesmo seguimento, à Buffy, à Violeta e ao Pastor por também serem parte da família e me mostrarem todos os dias o que é amor incondicional.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, expresso o meu reconhecimento pelo ensino de prestígio e pelas oportunidades de crescimento tanto académico como pessoal oferecidas durante este percurso.

À minha orientadora de estágio, a Professora Doutora Manuela Morato, por toda a ajuda e por se ter mostrado sempre disponível durante todo este processo.

Ao Hospital *Kramaré* pela oportunidade de aprendizagem e por todos os conhecimentos transmitidos com especial distinção à Dra. Helena, à Dra. Ludmila, à Dra. Terézia, à Dra. Andrea, à Dra. Adríana e à Dra. Zorka. Agradeço profundamente a forma acolhedora com que fui recebida, foi a vossa hospitalidade que tornou a minha experiência longe de casa tão memorável.

Agradeço à Farmácia da Cumieira por me terem recebido tão bem no estágio. Sou muito grata a toda a equipa, mas principalmente à Magda, à Vânia e ao Tiago pela amabilidade, paciência e apoio contínuo que me proporcionaram.

Às minhas amigas Teresa, Ana Sofia e Beatriz que apesar de longe, estiveram sempre perto e lá para me ouvirem e que sem elas não sei o que seria.

À Ana e à Catarina por estarem sempre prontas para uma festinha.

Aos loucos que a faculdade me deu, muito obrigada por todos os momentos passados ao longo destes 5 anos, vou guardar sempre com muito carinho tudo que passei convosco. Quero destacar com principal carinho a Mariana por ser a minha melhor amiga, a minha siamesa, maior confidente e maior companhia durante todo este percurso.

Quero dar também um agradecimento ao Nando, por ser aleatório, à Fi pelo coração de ouro, ao Nuno, ao João, à Helena e todos os “burras” por terem sido especiais nos últimos 5 anos. Não podia faltar um agradecimento à Bea por ser a melhor catequista do 519, Afonso por todos os surtos, e aos “xuxus” pelas aventuras passadas na Bratislava.

Ainda um sentido obrigado ao Josué e à Dani por tudo que fizeram por mim, por terem estado sempre lá e por serem modelos a seguir, bem como aos todos os meus “pequenos”, por me mostrarem que também o posso ser.
Por fim à Casa de Farmácia, por fazer da faculdade um refúgio, uma casa longe de casa e por tudo que me proporcionou que foi mais do algum dia vou ser capaz de retribuir.

Índice geral

Declaração de Integridade ..... *iii*

Resumo ..... *iv*

Agradecimentos ..... *v*

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos. ..... *x*

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

SECÇÃO A – Hospital Pharmacy *1*

1- Background of the curricular internship **1**

2- Schedule of activities and its explanation **1**

Activity 1: Preparation of Diazoxide Capsules **3**

Activity 2: Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin **6**

Activity 3: Identification Tests for Potassium Iodide in the Quality Control Department **8**

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária *11*

1-Contextualização do estágio curricular **11**

2-Cronograma e sua explicação **12**

Atividade 1: Riscos cardiovasculares associados à utilização *off-label* da testosterona **14**

Atividade 2: Dispensa em proximidade do medicamento biológico secukinumab **16**

Atividade 3: Aconselhamento Farmacêutico na Utilização de *Passiflora incarnata* **18**

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento *21*

Tema 1 – A Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 48 horas em Farmácia Comunitária **21**

1- Contextualização 21
2- Hipertensão arterial 21
2.1- Epidemiologia 22
2.2- Tratamento 22
3- Diagnóstico 23
3.1- Medição da Pressão Arterial em Consultório 23
3.2- Automedição da pressão arterial 24
3.3- Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 24 horas 25
3.4- Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 48 horas 27
4- MAPA 24h VS MAPA 48h 28
5- Conclusão 30

Tema 2 – Enlicitide (MK-0616): O primeiro inibidor oral da PCSK9 ..... **31**

1- Contextualização 31
2- Hipercolesterolemia 31
3- Proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9 32
3.1- Dificuldades no desenvolvimento de inibidores orais da PCSK9 34
4- Enlicitide (MK-0616) 35
4.1- Evolução 35
4.2- Farmacocinética: 37

4.3- Ensaios clínicos 38
4.4- Vantagens e Desvantagens 39
5- Conclusão 40
Bibliografia 42

Índice de Figuras

Figura 1- Caracterização do Padrão *Dipper*, *Reverse Dipper*, *Non-Dipper* e *Extreme Dipper.* 26
Figura 2 - Estruturas química do MK-0616. 35

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Chronogram of activities performed within the hospital pharmacy..... 1
Tabela 2 - Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em farmácia comunitária 12

Índice de Anexos

Anexo 1. 48

Anexo 2. 48

Anexo 3. 58

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ATP – Adenosina Trifosfato do inglês *Adenosine Triphosphate*

AUC – Área sob a curva do inglês *Area Under the Curve*

$AUC_{(24)}$/MIC ratio – *Area Under the Curve over 24 hours / Minimum Inhibitory Concentration ratio*

EGF-A – Domínio A semelhante ao fator de crescimento epidérmico do inglês *Epidermal Growth Factor-like repeat A*

GABA – Ácido Gama-aminobutírico

HMG-CoA – 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A

IL – Interleucina

KATP – *ATP-sensitive Potassium Channel*

LDL – Lipoproteína de Baixa Densidade do inglês *Low-Density Lipoprotein*

LDL-C – Colesterol Associado a Lipoproteínas de Baixa Densidade do inglês *Low-Density Lipoprotein Cholesterol*

LDLR – Recetor das Lipoproteínas de Baixa Densidade do inglês *Low-Density Lipoprotein Receptor*

MAPA 24H – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial 24 horas

MAPA 48H – Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial 48 horas

MIC – *Minimum Inhibitory Concentration*

mRNA – *Messenger Ribonucleic Acid*

PCSK9 – Proproteína Convertase Subtilisina/Kexina tipo 9

siRNA – *Small Interfering Ribonucleic Acid*

SUR1 – *Sulfonylurea Receptor 1*

TDM – *Therapeutic Drug Monitoring*

Th – Linfócitos T auxiliares do inglês *T helper lymphocytes*

TNF-α– Fator de Necrose Tumoral do inglês *Tumor Necrosis Factor*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Hospital Pharmacy

1- Background of the curricular internship

Between January 27th and April 27th, 2025, I carried out my internship in the hospital pharmacy of the *Academician Ladislav Dérer* Hospital (*Kramaré* Hospital) under the mentorship of PharmDr. Helena Barusová. This hospital is located in Bratislava, the capital of Slovakia, and is part of the Univerzitná Nemocncia Bratislava complex, the largest network in the country, playing a critical role both in healthcare provision and in medical education. It is one of the main reference units in the city, admitting more than 100 000 patients annually. Moreover, when it comes to services, the hospital offers a wide range of specialties, such as intensive care, neurosurgery, paediatrics, oncology, among others, and has a team of professionals across the entire spectrum of healthcare services.

The hospital pharmacy plays an essential role in the supply and control of medicines, with a large team of professionals, including pharmacists, pharmacy technicians, administrative assistants, and support staff. It is organised in several departments (Clinical Pharmacy, Galenic Pharmacy, Quality Control, Medical Devices, Management and Economics, and Community Pharmacy), ensuring preparation, distribution and monitoring of pharmacological therapy in the hospital setting.

During the internship, I had the opportunity to follow mainly the activities of the Clinical Pharmacy, Galenic Pharmacy, Quality Control and Community Pharmacy departments.

2- Schedule of activities and its explanation

As mentioned earlier, during my Erasmus internship I had the chance to rotate through different departments of the hospital pharmacy. The rotation was structured in cycles: first two weeks in Galenic Pharmacy and Quality Control, followed by two weeks in Clinical Pharmacy, and then two weeks in Community Pharmacy, after which the cycle started again.

Table 1 - Chronogram of activities performed within the hospital pharmacy

Department	Activities	January	February	March	April
Galenic Pharmacy and Quality Control	Preparation of compounded medicines for the different departments				
	Reception of orders and their verification through different tests				

Clinical Pharmacy	Preparation and distribution of medicines to hospital departments				
	Therapeutic Drug Monitoring				
Community Pharmacy	Observation of patient consultations				
	Validation and confirmation of prescriptions				
	Insurance invoice verification				
	Reception and storage of orders				
	Preparation of compounded medicines for dispensing				

The departments of Galenic Preparation and Quality Control worked side by side, sharing both the staff and the facilities. In Galenics I was involved in preparing compounded medicines requested by different hospital departments or by other hospitals. Each preparation was carried out using a sheet with all the necessary instructions, ensuring that everything was done accurately and safely. In Quality Control section, I was involved in receiving supplies and performing tests to ensure they met the required standards before being stored.

While at the Clinical Pharmacy department, I assisted with processing electronic medication requests from different hospital units, preparing and organizing the medicines for pick up. Additionally, I also took part in the pharmacovigilance of antibiotics, monitoring their use to ensure safe and effective therapy. This experience gave me the chance to observe the constant communication between pharmacists and medical teams, which plays a key role in clarifying treatment related questions and preventing errors or drug interactions.

At the Community Pharmacy within the hospital, I observed how pharmacists interacted with patients during dispensing and counselling, as well as administrative tasks such as insurance validation and invoice management. Although the customer service was in Slovak, pharmacists explained the cases afterwards, which allowed me to follow up on the situations and understand the decision-making process. The pharmacy also had a small laboratory where they prepared compounded medications for public sale.

In addition to the rotations, I also had complementary learning experiences. For instance, I was given a guided visit to the Department of Toxicology, which, even though it was not formally part of the hospital pharmacy, is managed by a team of pharmacists. During the visit, one of them explained how poisoning cases are handled in Slovakia, highlighting the main causes of intoxication. This experience provided me with valuable insights that complemented my hospital training.

Furthermore, I was also introduced to the economic and administrative aspects of hospital pharmacy. A pharmacist explained the main principles of Slovak pharmaceutical legislation and described how she manages supplier selection, purchasing, and budgeting. This experience highlighted the crucial behind the scenes work that guarantees patients access to medicines.

Finally, I had the chance to visit *Med-Art*, a pharmaceutical distribution company in Slovakia. The owner personally showed me how their logistics and supply chain work, which helped me understand the journey of medicines from production to patient care.

Overall, these experiences helped me appreciate how various pharmacy departments collaborate to support patient care.

3- Example of Performed Activities

Activity 1: Preparation of Diazoxide Capsules

Background:

During my curricular internship in the hospital pharmacy, I had the chance to get directly involved in the preparation of several compounded medications, which allowed me to develop both technical skills and clinical awareness. These included lanolin cream, used for the treatment of nipple dryness in breastfeeding women; silver nitrate ointment, applied in wound care; capsules of clonazepam for anxiety, sodium bicarbonate for urinary alkalinization; propranolol for hypertension, arrhythmias, and other clinical conditions; Lugol's solution, used as an antiseptic and boric acid solution, with both antiseptic and antifungal applications; as well as parenteral nutrition mixtures for patients unable to feed orally or enterally, and peritoneal dialysis solutions for chronic kidney disease [1-7].

In this activity I will elaborate on one compounding task that stood out to me, the preparation of diazoxide capsules, used in the treatment of hyperinsulinemic hypoglycemia, in this case for a neonatal patient.

Development:

Insulin secretion by beta cells is dependent on blood glucose concentration, which rise after food intake. Glucose enters the cells via the glucose transporter type 2 and undergoes metabolism, producing adenosine triphosphate (ATP). The increase in ATP causes the closure of potassium channels (KATP channels), leading to the despolarization of the cell membrane. This change in the membrane potential allows calcium to enter the cells, which stimulates insulin secretion. The KATP channel is composed of eight subunits, four sulfonylurea receptor 1 (SUR1) subunits, encoded by the ABCC8 gene, and four inward ectifier potassium channel subunits, encoded by the KCNJ11 gene. However, in hyperinsulinemic hypoglycemia, there is unregulated insulin secretion by pancreatic beta cells even in the presence of low glucose levels. This happens as a consequence of mutations in the genes encoding the KATP channels (ABCC8 or KCNJ11). As a result, the channels remain closed independently of ATP levels. Consequently, continuous depolarization occurs, allowing persistent calcium entry and excessive insulin release. This condition can lead to severe hypoglycemia, which, if untreated, poses a high risk for neurological damage, seizures, coma, or even death [8].

Diazoxide is a vasodilator and hyperglycemic agent used in the treatment of this condition. It works by inhibiting insulin release through its action on the KATP channels. Diazoxide binds to the SUR1 subunit and stabilizes the open state of the potassium channels, promoting potassium efflux and membrane hyperpolarization. This inhibits the calcium influx required for insulin secretion, thereby helping restore normal blood glucose levels [9]. Recommended dosing ranges from 5 mg/kg/day up to a maximum of 20 mg/kg/day [8]. In addition, diazoxide exerts a vasodilatory effect by acting on vascular smooth muscle, and is also used in other clinical contexts, such as the treatment of severe arterial hypertension [9].

In newborns, hypoglycemia can also be the result of transient hyperinsulinism, typically triggered by perinatal factors such as maternal diabetes or prematurity, rather than a genetic abnormality. In such cases, the condition often resolves on its own within a few days to months. If blood glucose levels prove difficult to stabilise with non-pharmacological measures, diazoxide may be introduced as a temporary treatment. By contrast, when hyperinsulinism arises from a mutation, the disorder is usually persistent, and diazoxide or alternative therapies may be required on a long term basis [10] .

At the hospital, only 25mg capsules were available, while the clinician’s prescription required the preparation of 21 capsules containing 4mg each. As no commercial paediatric dose formulation existed, the medication had to be prepared in-house to meet the patient’s specific therapeutic requirements.

To prepare the capsules, it was necessary to calculate the required amount of active substance from the available capsules and ensure that the final volume of each unit was accurately filled. Initially, the total volume required for the preparation was determined. Considering that the capsule size

used was 00, with a capacity of 0.67mL, the total volume for the preparation of 21 capsules of 4mg was calculated by multiplying 21 by 0.67, resulting in 14.07mL. This value represents the total volume that needed to be reached in the graduated cylinder.

Subsequently, the total amount of active ingredient required for the formulation was calculated. For 21 capsules containing 4mg of diazoxide each, a total of 84mg of the drug was needed. Given that the only available source of diazoxide was 25mg capsules, the number of capsules needed to obtain 84mg was calculated by dividing 84 by 25, resulting in 3.36 capsules. Accordingly, 84mg of diazoxide, was weighed and transferred into a graduated cylinder. Then, lactose was added as an excipient until the previously determined total volume of 14.07 mL was reached.

Lactose was chosen due to its excellent compressibility, good flow properties, and wide use in paediatric formulations. It is chemically inert, cost effective, and considered safe in neonates [11].

The active ingredient and the lactose were then homogenized in a porcelain mortar to ensure uniform distribution of diazoxide throughout the mixture. The final powder was used to fill and close the capsules manually using a capsule-filling device.

After filling, the capsules were placed in an appropriate container, which was then labelled with the relevant information, such as drug name, dosage, pharmaceutical form, date of preparation, and expiration date. These steps are part of Good Manufacturing Practices, which are essential in hospital pharmacy compounding. These practices ensure traceability, quality, and patient safety. They also guarantee that each preparation can be reproduced or investigated retrospectively if needed [12].

In this case, since the medication was intended for newborns, the capsule content was subsequently dissolved in saline solution prior to administration, a procedure carried out by the nursing staff.

Conclusion:

The compounding of diazoxide capsules provided a comprehensive view of the pharmacist's responsibility in adapting medications to the specific needs of patients, especially when commercial formulations are not suitable or available. It highlighted the important role of the hospital pharmacist as a key member of the healthcare team, bridging the gap between industrial drug production and individualized patient care. Most importantly, it reinforced that flexibility, scientific rigor, and precision are essential to meet the challenges of real-life hospital pharmacy practice.

Activity 2: Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin

Background:

During my internship, I had the opportunity to observe the implementation of Therapeutic Drug Monitoring (TDM), a clinical practice that involves measuring the plasma concentrations of specific medications in order to adjust the dosage individually, ensuring therapeutic efficacy while minimizing the risk of toxicity. This monitoring is particularly indicated for drugs with a narrow therapeutic window, where small variations in concentration can compromise the safety or effectiveness of treatment [13].

One of the main advantages of TDM is its ability to personalize therapy to the individual characteristics of each patient, taking into account factors such as age, weight, sex, renal or hepatic function, drug interactions, and genetic variability, thereby contributing to a safer and more personalized approach. However, TDM also presents certain limitations, including the cost of laboratory testing and the potential for errors in sample collection or result interpretation, which can impact clinical decision making [14].

Vancomycin is one of the antibiotics where TDM plays a particularly critical role, mainly because of the challenges associated with its safe and effective use. During my internship, I had the opportunity to be directly involved in its monitoring, which further emphasized the clinical relevance of TDM.

Development:

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic with a bactericidal mechanism of action, targeting the bacterial cell wall by inhibiting peptidoglycan synthesis. It is particularly effective against Gram-positive bacteria, including *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant strains. Due to its relatively narrow therapeutic window, vancomycin requires careful plasma level monitoring to ensure therapeutic efficacy and minimise adverse effects, particularly nephrotoxicity [15]. The pharmacokinetics of vancomycin are highly influenced by individual factors such as renal function and overall physiological status. Since the drug is primarily eliminated via the kidneys, any alteration in renal function may substantially impact plasma concentrations. This interpatient variability necessitates TDM to avoid subtherapeutic or toxic exposure [15].

In clinical practice, the most relevant parameters for vancomycin TDM include:

- Trough concentration: Measured immediately before the administration of the next dose. For less severe infections, the ideal range is 10 to 15mg/L. For more severe infections, such as those caused by *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant strains, a higher range of 15 to 20mg/L is recommended [16].

- Peak concentration: Measured approximately one hour after the end of intravenous administration. It should typically fall between 30 and 40mg/L, representing the peak systemic exposure to the drug [16].
- $AUC_{(24)}$/MIC ratio (24-hour area under the curve/ minimum inhibitory concentration ratio): Currently considered the most reliable indicator of vancomycin efficacy and safety. A target range of 400 to 600mg·h/L ensures sufficient exposure while minimizing toxicity risk. When the MIC is unknown, a value of 1mg/L is commonly assumed, based on clinical guidelines and the typical susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates, while also accounting for variability in laboratory MIC testing [16].

In addition to these three parameters, we also analysed the patient's estimated glomerular filtration rate and serum creatinine levels in the hospital, as these are key indicators of renal function [17].

To estimate the $AUC_{(24)}$/MIC ratio and adjust dosing in a personalized manner, tools such as *VancoCalc* employ Bayesian pharmacokinetic models. These integrate clinical data, such as patient weight, renal function, and serum creatinine, to simulate plasma concentrations and recommend individualized vancomycin dosing [17]. However, clinical judgment remains essential, particularly in critically ill patients, whose pharmacokinetics may change rapidly with clinical deterioration.

During my internship, I followed a clinical case in which TDM played an essential role in guiding vancomycin therapy. The patient was admitted with bronchopneumonia and suspected meningitis, a severe clinical scenario requiring aggressive and closely monitored antibiotic treatment. Initially, a loading dose of vancomycin 1000mg was administered, followed by 1000mg every 12 hours for the next two days. After entering the patient's clinical data into *VancoCalc*, the suggested dose was 750mg every 8 hours, based on individual pharmacokinetic parameters, aiming for an $AUC_{(24)}$/MIC of 450mg·h/L and a peak concentration of 24.1mg/L. However, given the severity of the patient's condition and the low trough concentrations obtained after the loading dose (below 10mg/L), which were inadequate in this context, it was decided, together with one of the hospital pharmacists, to adopt a more aggressive regimen of 1500mg – 1250mg – 1250mg every 8 hours, contrary to the tool's recommendation. Nevertheless, plasma levels still did not reach the desired range, with the trough concentration remaining at 9.7mg/L. Therefore, a new adjustment was made, increasing the dose to 1500mg every 8 hours (although *VancoCalc* still suggested 1250mg every 8 hours, we opted for a more aggressive approach). This regimen led to a substantial increase in the trough concentration, reaching 23.8mg/L, a value considered too high. At that point, the patient also began to show early signs of renal impairment, with a decrease in the estimated glomerular filtration rate and a rise in serum creatinine. Based on this new information, the dosage was revised again, adopting a regimen of 1000mg – 1250mg – 1250mg every 8 hours. This

adjustment led to a trough concentration of 14.9mg/L, which was considered appropriate for the infection, striking a balance between efficacy and safety [17].

Had the initial dosing been followed without reassessment, the patient would likely have remained underdosed. In a case of suspected meningitis, subtherapeutic levels could have resulted in treatment failure, prolonged infection, or the development of more severe complications [18].

Conclusion:

This case allowed me to apply theoretical knowledge of clinical pharmacokinetics in a practical setting and highlighted the importance of therapeutic drug monitoring for vancomycin. I was actively involved in the therapeutic decision-making process, working closely with the hospital pharmacist. By adjusting dosing based on the patient's clinical status and pharmacokinetic data, it was possible to achieve a balance between efficacy and safety, preventing both suboptimal outcomes and toxic effects.

Activity 3: Identification Tests for Potassium Iodide in the Quality Control Department

Background:

During my internship at the hospital, I had the opportunity to work with the Quality Control department. In this department, one of the main responsibilities was the reception of substance and raw material deliveries. Whenever these did not arrive in their original packaging, identification tests were carried out to ensure that the contents matched the label correctly. This typically occurred when suppliers or distributors repackaged large scale materials into smaller units before delivery, leading to a loss of the original labelling and full traceability.

During my time there, I performed identification tests on several substances, including lactic acid, sodium dihydrogen phosphate, sulphur for external use, among others. One substance that particularly stood out to me was potassium iodide. To do these procedures, we used standardized laboratory methodologies, available in a reference binder in the laboratory. These methodologies were taken from the *Slovenský farmaceutický kódex – Metodika na skúšky totožnosti*, an official guide based on the European Pharmacopoeia, which describes laboratory methods used in pharmacies to verify the identity and authenticity of substances and medicines, with guidelines adapted to pharmaceutical practice in Slovakia.

Development:

Based on these methods, the identification of potassium iodide involved two tests, one for the iodide ion and another for the potassium ion.

The first test identifies the iodide ion and is based on a oxidation- reduction reaction. The oxidising agent is potassium dichromate ($Cr_2O_7^{2-}$), which, in an acidic medium (provided by the diluted sulfuric acid), oxidises the iodide ion (I^-) to molecular iodine (I_2): $2\ I^- \rightarrow I_2 + 2\ e^-$ [19]

At the same time, the dichromate itself is reduced to chromium (III) ions (Cr^{3+}):

$Cr_2O_7^{2-} + 14\ H^+ + 6\ e^- \rightarrow 2\ Cr^{3+} + 7\ H_2O$ [19]

During this reaction, iodide ions lose electrons (are oxidised) and are converted into molecular iodine. To balance the overall equation, the oxidation of iodides is multiplied by three to match the number of electrons exchanged. The final equation is:

$6\ I^- + Cr_2O_7^{2-} + 14\ H^+ \rightarrow 3\ I_2 + 2\ Cr^{3+} + 7\ H_2O$ [19]

Once formed, molecular iodine is poorly soluble in water but dissolves well in non-polar organic solvents such as chloroform ($CHCl_3$). When the mixture is shaken, the iodine transfers from the aqueous phase to the organic phase (chloroform), which is denser and settles at the bottom. This phase then acquires a violet or violet reddish colour, which is a positive indication for the presence of iodide in the sample [19].

To perform this test, we start by weighing 1.0 g of the substance to be tested and dissolving it in distilled water. The volume of the solution is then completed with the same water until it reaches 10 ml, this is referred to as Solution A. In the next step, 0.2 ml of Solution A is taken, and 0.50 ml of diluted sulfuric acid, 0.10 ml of potassium dichromate solution, 2.0 ml of water, and 2.0 ml of chloroform are successively added. After a brief shaking, the mixture is left to stand. The expected result is that the chloroform layer acquires a purple to reddish-purple colour, indicating the presence of iodide [19, 20].

The second test identifies the potassium ion and is based on a precipitation reaction based on the formation of a poorly soluble salt. The reagent, sodium hexanitrocobaltate(III), contains the complex ion hexanitrocobaltate (III) $[Co(NO_2)_6]^{3-}$, which reacts with the potassium ions in the solution. The reaction results in the formation of the salt potassium hexanitrocobaltate (III) $K_3[Co(NO_2)_6]$, which is insoluble in water:

$3\ K^+ + [Co(NO_2)_6]^{3-} \rightarrow K_3Co(NO_2)_6$ [19]

This salt precipitates as a yellow solid, visible to the naked eye. The presence of diluted acetic acid ensures a slightly acidic medium, which is essential for the stability of the complex. If the pH is too acidic or too basic, the complex may decompose and compromise the accuracy of the test. Thus, the formation of a yellow precipitate confirms the presence of potassium ions (K^+) in the analysed substance [19].

To carry out this test, about 0.040 g of the substance is dissolved in 1.0 ml of water. Then, 1.0 ml of diluted acetic acid is added, followed by 1.0 ml of a freshly prepared sodium hexanitrocobaltate solution (made by dissolving 1.0 g of the salt in 10 ml of water). The reaction is then observed. If

potassium is present in the sample, a yellow to yellow-orange precipitate forms, confirming the presence of the K^+ ion [19, 20].

If any of the tests had given a negative result, the product would have been returned, with the distributor most likely collecting the batch and ensuring its replacement.

Conclusion:

The time spent in the quality control department was very enriching, as it allowed me to understand in a practical way how the authenticity of substances used in the hospital is ensured. Performing identification tests, such as those applied to potassium iodide, helped me better understand the importance of these procedures in the laboratory routine and gave me more confidence in handling reagents and interpreting results. It was a very useful experience for consolidating knowledge and understanding the fundamental role that this type of control plays in the safety of prepared medicines.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu de 15 de maio a 14 de agosto de 2025 na Farmácia da Cumieira, localizada na Rua da Cumieira nº 40, no concelho de Fafe, em Braga. A localização desta farmácia, numa zona de fácil acesso, garante uma afluência significativa de utentes provenientes de diferentes partes do concelho, o que contribui para um público variado e com diferentes necessidades de saúde. Esta proximidade com a comunidade faz com que a farmácia seja um ponto de referência para muitos habitantes, que encontram neste espaço um primeiro contacto com os cuidados de saúde, tanto para a resolução de problemas simples como para o acompanhamento crónico.

A equipa da farmácia integra a diretora técnica, Dra. Olga Baptista, e a farmacêutica Dra. Sónia Mendes, sendo estas as proprietárias. É ainda composta por duas farmacêuticas, dois técnicos de farmácia, uma técnica auxiliar de farmácia e ainda um técnico auxiliar de farmácia estagiário. Esta equipa diversificada assegura a capacidade de resposta às diferentes necessidades dos utentes.

O horário de funcionamento normal é de segunda a sábado, das 09h00 às 20h00. Adicionalmente, em regime rotativo com as restantes farmácias da cidade, a Farmácia da Cumieira assegura também o serviço permanente de 24 horas, normalmente uma vez por semana.

A farmácia possui ainda o sistema *FarmaDrive*, disponível diariamente, que consiste numa janela de atendimento lateral que possibilita ao utente usufruir de todos os serviços da farmácia sem sair do automóvel, uma solução particularmente prática para pessoas com mobilidade reduzida, pais com crianças pequenas ou para aqueles que procuram maior rapidez no atendimento. Nos dias de serviço permanente, este sistema torna-se a via exclusiva de atendimento a partir das 20h00, garantindo maior comodidade no acesso ao medicamento.

No espaço físico da farmácia, para além da área de atendimento, a farmácia dispõe de um *backoffice* com um escritório, uma zona de armazenamento, um *robot*, um laboratório para a ocasional preparação de manipulados e para a preparação individualizada de medicação, feita através de um equipamento otimizado também presente neste espaço, e por fim dois gabinetes de apoio ao utente.

De forma complementar, a farmácia disponibiliza um conjunto alargado de serviços, apoiados pelos gabinetes. Estes serviços incluem a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos como a pressão arterial, triglicerídeos e glicemia, a administração de vacinas e injetáveis, consultas de nutrição, consultas de podologia e serviços de fisioterapia, reforçando a sua função enquanto espaço de promoção da saúde e de prevenção da doença.

2-Cronograma e sua explicação

A Tabela 2 apresenta as principais atividades realizadas durante o estágio curricular, as quais permitiram reforçar os meus conhecimentos nas diversas áreas do exercício farmacêutico comunitário.

Tabela 2 - Cronograma das atividades realizadas durante o estágio em farmácia comunitária

Atividades desenvolvidas	maio	junho	julho	agosto
Receção e armazenamento de encomendas				
Gestão de *stock*				
Gestão de prazos de validade				
Realização de devoluções				
Atendimento ao balcão acompanhado				
Atendimento ao balcão e aconselhamento farmacêutico autónomo				
Determinação de parâmetros bioquímicos				
Verificação de receituário				
Preparação individualizada de medicação				
Participação em formações				
Medições para meias e ligas de compressão				
Aplicação de dispositivos de monitorização da glicose				

No primeiro mês de estágio iniciei a minha atividade na área do *backoffice*, onde desempenhei tarefas como a receção, confirmação e armazenamento de encomendas. A maioria dos medicamentos sujeitos a receita médica eram armazenados no *robot* que, de forma automática, organizava os fármacos e procedia à sua saída de acordo com as datas de validade mais recentes, aperfeiçoando o processo de gestão de *stock*. Os restantes medicamentos eram organizados no *backoffice*. Esta experiência foi bastante enriquecedora, pois proporcionou-me um contacto mais próximo com os diferentes medicamentos e laboratórios e permitiu relacioná-los com as respetivas indicações terapêuticas.

Durante este período, estive também em fase de adaptação ao sistema informático da farmácia, que no início era o *Logitools* e, a partir de julho, passou a ser o *Sifarma*. O contacto com dois programas distintos revelou-se muito proveitoso, na medida em que me deu uma visão mais abrangente sobre os diferentes *softwares* utilizados em farmácia comunitária. Além disso, ainda em maio participei na organização da campanha do Dia da Criança, contribuindo para a criação de conteúdo para as redes sociais, com a elaboração de uma imagem para divulgar a celebração do

dia (Anexo 1) e também realizei a decoração da farmácia para proporcionar um ambiente mais adequado aos festejos.

Progressivamente, comecei a participar em atendimentos acompanhada pelos funcionários da farmácia, observando e interagindo com os utentes sob supervisão. Tive ainda oportunidade de acompanhar a realização de medições de parâmetros bioquímicos e, com alguma frequência, efetuar medições para utentes que recorriam à farmácia para a aquisição de meias de compressão, atividade que me permitiu consolidar conhecimentos sobre este tipo de produto.

A partir do segundo mês, comecei a adquirir maior autonomia no atendimento ao público, realizando aconselhamento farmacêutico de forma independente, bem como uma grande parte das tarefas inerentes à profissão. Paralelamente, participei noutros serviços fornecidos pela farmácia como por exemplo a aplicação dos sensores de glicose que é um serviço bastante procurado pelos utentes, pelo que realizei esta função várias vezes. Além disso, mantive as tarefas iniciadas em maio e passei a participar de forma mais ativa na preparação individualizada da medicação. Esta última é uma atividade que envolve a análise do esquema terapêutico do utente, a introdução da medicação necessária no equipamento automático que organiza a medicação por horário, e que facilita todo o processo, e no fim a confirmação das preparações pelo farmacêutico de forma a garantir a correção da terapêutica, a adequação da posologia e a segurança do utente. Durante este período, colaborei ainda no processo de realização de devoluções, na gestão de *stock* e na organização da farmácia, de modo a otimizar o espaço e disponibilizar produtos mais adequados à época de verão, indo ao encontro das necessidades sazonais dos utentes.

Nos últimos dois meses do estágio mantive as tarefas já descritas, mas com maior autonomia no atendimento e aconselhamento farmacêutico. Esta progressão natural traduziu-se em maior confiança na relação com os utentes e maior responsabilidade na toma de decisões.

No âmbito da elaboração do presente relatório, tive a oportunidade de partilhar com a equipa da farmácia parte dos conteúdos abordados através de uma formação interna relativa à monitorização ambulatória da pressão arterial, descrita no Anexo 2.

Além disso, sempre que surgiu oportunidade, participei em atividades de formação promovidas pelos laboratórios, o que me permitiu aprofundar conhecimentos sobre produtos, tanto novos, como os já existentes. Aproveitei ainda o ensejo para aprimorar estratégias de aconselhamento, bem como esclarecer dúvidas diretamente com os representantes das marcas. As formações realizadas encontram-se no Anexo 3.

Atividade 1: Riscos cardiovasculares associados à utilização *off-label* da testosterona

Contexto:

A prática farmacêutica comunitária coloca frequentemente o profissional perante situações clínicas multifatoriais, que requerem uma análise atenta do perfil farmacoterapêutico do utente. Um dos casos mais relevantes ocorridos durante o meu estágio envolveu o atendimento de um utente que se apresentou com uma prescrição médica contendo os seguintes fármacos: enantato de testosterona, anastrozol, bisoprolol, sacubitril/valsartan, eplerenona e dapagliflozina.

O caso despertou particular interesse, não apenas pela presença de medicamentos habitualmente utilizados em contexto de insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (bisoprolol, sacubitril/valsartan, eplerenona e dapagliflozina), mas também pela utilização do androgénio (enantato de testosterona) e do inibidor da aromatase (anastrozol), muitas vezes em contexto *off-label* para fins estéticos e desportivos [21, 22].

Desenvolvimento:

A testosterona é uma hormona androgénica essencial, reconhecida principalmente pelo seu papel na expressão das características sexuais secundárias masculinas, no fortalecimento da massa muscular através da síntese de proteínas, no estímulo da produção de glóbulos vermelhos, entre outras funções determinantes para o equilíbrio do organismo [23].

O enantato de testosterona é usualmente utilizado em terapia de substituição de testosterona em situações de hipogonadismo masculino, quando a carência em testosterona tiver sido confirmada clinicamente [24]. No entanto, é utilizada em contexto *off-label* para o aumento de massa muscular por estimular os recetores androgénicos presentes nas fibras musculares esqueléticas, promovendo a transcrição de genes responsáveis pela síntese proteica e favorecendo a hipertrofia muscular. Em paralelo, reduz a degradação proteica, criando um ambiente metabólico fortemente anabólico [25]. O resultado é um aumento significativo da massa magra corporal e da força muscular, frequentemente procurado em contextos desportivos ou estéticos [25]. Contudo, uma parte da testosterona administrada é convertida em estrogénios por ação da enzima aromatase [21, 25].

Para contrariar este fenómeno é frequentemente adicionado, também em contexto *off-label,* um inibidor da aromatase, como o anastrozol, que está indicado no tratamento do cancro da mama hormono-dependente em mulheres pós-menopáusicas. O anastrozol bloqueia a conversão periférica de testosterona em estrogénio, potenciando os efeitos androgénicos da hormona [21].

Para além destas funções, a testosterona exerce também efeitos relevantes no sistema cardiovascular, que podem ser benéficos ou negativos dependendo da concentração e do contexto clínico [23, 26]. Em situações de défice hormonal, a reposição de testosterona tende a ser cardioprotetora, ao passo que a administração exógena em excesso ou fora de indicações médicas pode desregular mecanismos hormonais e hemodinâmicos, aumentando o risco de complicações cardiovasculares [23, 26].

Do ponto de vista hematológico, a testosterona estimula a eritropoiese medular, aumentando excessivamente a produção de eritrócitos. Em concentrações fisiológicas, este processo melhora a oxigenação dos tecidos e contribui para o desempenho físico. Porém, em doses suprafisiológicas, a eritrocitose aumenta a viscosidade do sangue e a resistência vascular periférica, prejudica o fluxo laminar e favorece a formação de coágulos, potenciando eventos trombóticos como enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral ou tromboembolismo pulmonar, além de conduzir ao aumento da pressão arterial, que por si só é um fator de risco para doenças cardiovasculares [26].

Acresce que, níveis elevados de testosterona aumentam a densidade dos recetores de tromboxano A2 nas plaquetas, promovendo maior agregação plaquetária e reforçando também o risco de formação de coágulos e eventos trombóticos [26].

Além disso, a utilização da testosterona promove a retenção de sódio e água, através da ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona, o que conduz a um aumento da volemia e da pressão arterial, culminando numa sobrecarga sob o sistema cardíaco. Com o tempo, esta sobrecarga contribui para a dilatação das cavidades cardíacas e deterioração da sua função contrátil [26].

No caso observado em contexto de estágio, o utente apresentava uma prescrição compatível com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida, incluindo fármacos como sacubitril/valsartan, bisoprolol, eplerenona e dapagliflozina, em associação com testosterona enantato e anastrozol [22]. A existência simultânea de terapêutica para suporte da função cardíaca e de hormonoterapia androgénica sugere uma relação entre o uso prolongado de testosterona e a instalação do quadro de insuficiência cardíaca. Ainda que o utente se encontre sob acompanhamento médico, a utilização prolongada de testosterona, especialmente fora de uma indicação clássica, pode ter contribuído para a instalação ou agravamento da disfunção cardíaca.

Conclusão:

O contacto com este caso permitiu refletir sobre a interseção entre o uso recreativo de substâncias hormonais e as suas potenciais consequências cardiovasculares. Este tipo de situações levantam questões clínicas importantes quanto à segurança e adequação da medicação prescrita. Embora o utente esteja acompanhado por um profissional de saúde e a terapêutica não tenha sofrido

qualquer alteração, a análise do seu perfil farmacoterapêutico revelou-se essencial para reconhecer os potenciais riscos associados à utilização prolongada de testosterona.

Neste contexto, destaca-se o papel do farmacêutico enquanto profissional atento, com capacidade para identificar situações de risco e refletir criticamente sobre a relação benefício/risco dos medicamentos dispensados. Mesmo quando não há intervenção direta sobre a terapêutica, a observação ativa de casos reais representa uma oportunidade valiosa de aprendizagem e de consolidação de competências fundamentais para a prática profissional futura.

Atividade 2: Dispensa em proximidade do medicamento biológico secukinumab

Contexto:

Em Portugal, os medicamentos são classificados, quanto à dispensa, em medicamentos sujeitos e não sujeitos receita médica [27]. Dentro dos primeiros existem três subcategorias: receita médica renovável, indicada em tratamentos prolongados; receita médica especial, para fármacos com potencial de abuso ou dependência; e receita médica restrita, para medicamentos cuja utilização deve ser reservada a meios especializados, como os de uso exclusivo hospitalar. Esta classificação é determinada pelo INFARMED sempre que se verifique que, pelas características farmacológicas, pela novidade ou por razões de saúde pública, a sua utilização só é segura em contexto hospitalar; ou quando, apresentam risco de efeitos adversos muito graves, o que exige vigilância especial durante o tratamento [27].

Durante o estágio surgiu a necessidade de dispensar o secukinumab, um medicamento de receita médica restrita, indicado no tratamento da psoríase [28]. Este tipo de terapêutica encontrava-se vinculada ao circuito hospitalar, com dispensa e seguimento clínico realizados nesse contexto. Contudo, nos últimos anos, principalmente em consequência da pandemia associada ao SARS-CoV-2, emergiu a necessidade de aproximar estes medicamentos dos utentes [29].

Desenvolvimento

Neste quadro, foi publicado o Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro, que estabelece o regime de dispensa em proximidade. O referido diploma surgiu para facilitar o acesso dos utentes a medicamentos habitualmente adquiridos em ambiente hospitalar, permitindo a sua disponibilização em farmácias comunitárias ou outros pontos de proximidade, sempre sob supervisão farmacêutica. Para que tal seja possível, é necessário que estejam cumpridas determinadas condições, nomeadamente, a estabilidade clínica do utente, a validação médica e

farmacêutica, a adesão comprovada ao plano terapêutico e a realização prévia de uma consulta farmacêutica hospitalar [29].

A regulamentação desses procedimentos foi dada pela Portaria n.º 106/2024/1, de 14 de março, que define os requisitos dos locais de dispensa. Estes incluem a obrigatoriedade de registo no INFARMED, a formação específica para farmacêuticos, a garantia de condições adequadas de armazenamento e rastreabilidade dos medicamentos, e a comunicação de ocorrências aos serviços farmacêuticos hospitalares. Além disso, também define os critérios a serem cumpridos pelos hospitais como a elegibilidade dos utentes, adesão e exclusão do regime, e acompanhamento farmacoterapêutico [30].

Portanto, este regime traz benefícios claros, sobretudo ao facilitar o acesso ao tratamento sem necessidade de deslocações de grandes distâncias poupando custos e tempo ao utente, favorece a adesão ao tratamento, sendo que esta facilidade reduz o risco de interrupções na terapêutica e contribui para um acompanhamento próximo, com o farmacêutico comunitário disponível para esclarecer dúvidas, instruir o utente e monitorizar efeitos adversos [29, 30]. Além de favorecer o descongestionamento dos hospitais devido ao menor fluxo de utentes a aceder aos serviços [30].

Porém, apresenta alguns desafios, nomeadamente, exigir elevado rigor na receção, armazenamento e rastreabilidade dos medicamentos, implicando formação específica e responsabilidade acrescida para as farmácias comunitárias, a sua implementação depende de uma comunicação eficaz entre hospital e farmácia, sendo que atrasos ou falhas podem comprometer a continuidade terapêutica e além disso, a elegibilidade está limitada a pacientes que cumpram as condições supramencionadas, o que poderá excluir alguns utentes [29].

A psoríase é uma doença inflamatória imunomediada crónica que afeta principalmente a pele. Esta resulta de uma ativação imunitária anómala, com participação de células dendríticas e linfócitos T auxiliares (Th1, Th17, Th22), que libertam citocinas pró-inflamatórias, sobretudo fator de necrose tumoral (TNF-α) e interleucinas (IL-17 e IL-23). Estes mediadores promovem hiperproliferação e diferenciação alterada dos queratinócitos, originando inflamação epidérmica persistente e as típicas placas eritemato-descamativas [31]. Inicialmente, o tratamento envolve corticosteroides tópicos, no entanto, raramente são suficientes nos casos moderados a graves, sendo necessária a introdução de alternativas como os anti-TNF-α, anti IL-12/23, anti IL-23 e anti IL-17 [32]. O secukinumab é um anticorpo monoclonal totalmente humano que atua ao inibir de forma seletiva a IL-17, impede a sua interação com o recetor, bloqueando a ativação de queratinócitos e a produção de mediadores pró-inflamatórios, o que resulta na redução da inflamação e da hiperproliferação epidérmica. É administrado por via subcutânea, através de canetas ou seringas pré-cheias contendo 150mg em 1 ml de solução. O regime posológico inclui uma fase inicial de

indução com injeções semanais, seguida de administração mensal em fase de manutenção, sendo a dose ajustada consoante a resposta clínica [28].

Para proceder à dispensa do secukinumab na farmácia onde estagiei, o primeiro passo envolve o registo prévio pelo hospital, na plataforma eletrónica (*eZFY*) da informação relativa ao utente e à terapêutica prescrita, incluindo a posologia e a duração prevista do tratamento. Após a chegada da encomenda à farmácia comunitária, o sistema assinala a existência de tarefas pendentes, permitindo ao farmacêutico, proceder à receção do medicamento. Nesta fase, é necessário confirmar os dados do utente, o número de unidades, o lote e a validade, ficando a receção concluída e devidamente registada [33]. De seguida, o farmacêutico procede ao contacto com o utente, informando-o da disponibilidade do medicamento para levantamento. No momento da dispensa, realizam-se novamente as verificações necessárias, assegurando a correspondência com os dados previamente registados e garantindo a rastreabilidade do processo.

Conclusão:

Esta experiência evidenciou a importância da articulação entre hospital, farmácia comunitária e utente. O modelo de dispensa em proximidade simplifica o acesso ao tratamento, e o farmacêutico comunitário tem um papel fundamental na receção, conservação e dispensa. Já o hospital garante a prescrição e monitorização clínica, enquanto o utente beneficia de um processo mais simples e humanizado. Esta rede colaborativa melhora a adesão terapêutica, aumenta a confiança entre profissionais e pacientes e contribui para uma gestão mais eficiente dos recursos de saúde [29].

Atividade 3: Aconselhamento Farmacêutico na Utilização de *Passiflora incarnata*

Contexto

Durante o meu estágio, experienciei uma situação de aconselhamento que considero particularmente relevante para refletir sobre a importância da intervenção do farmacêutico na área da saúde mental, sobretudo em grupos vulneráveis, como os adolescentes.

Uma utente jovem, acompanhada pelos pais, dirigiu-se à farmácia e relatou sentir-se frequentemente ansiosa, com pensamentos repetitivos, os quais descreveu como “ideias que não saem da cabeça” e que lhe provocavam grande desconforto. Estes pensamentos surgiam ao longo do dia e interferiam com a sua concentração, deixando-a inquieta e com dificuldade em viver a sua vida normalmente. Os pais mostravam-se preocupados, evidenciando receio quanto ao impacto destes sintomas na rotina da filha, tendo procurado orientação farmacêutica como primeiro passo.

Tendo em consideração a idade da jovem, e a necessidade de uma abordagem prudente e segura, avaliei a possibilidade de sugerir a utilização de *Passiflora incarnata* como medida para o alívio de sintomas de ansiedade ligeira.

Desenvolvimento

A ansiedade na adolescência constitui um problema com impacto significativo na qualidade de vida e no desenvolvimento global do indivíduo. Nesta fase, em que enfrentam muitas exigências sociais, escolares e familiares, a manifestação de sintomas ansiosos pode assumir diversas formas como a preocupação persistente, alterações do sono, dificuldade de concentração, irritabilidade, entre outros. Estes sinais, ainda que muitas vezes subvalorizados, são indicadores de sofrimento que justificam atenção clínica e acompanhamento próximo. Quando não são reconhecidos, estes sintomas podem evoluir para perturbações de ansiedade clinicamente significativas, condicionando de forma negativa o rendimento escolar, as relações interpessoais e o desenvolvimento [34].

Neste contexto, o farmacêutico comunitário desempenha um papel privilegiado como profissional de saúde acessível, capaz de identificar sinais precoces deste sofrimento emocional, fornecer aconselhamento adequado e orientar para cuidados especializados.

A fitoterapia apresenta-se como uma estratégia adjuvante relevante para o alívio de sintomas de ansiedade ligeira. Um estudo recente, desenvolvido por La Tempa *et al.* (2025) avaliou a utilização de *Passiflora incarnata*, em crianças e adolescentes com distúrbios alimentares associados a sintomas de ansiedade e insónia, explorando o potencial terapêutico desta planta. Os resultados demonstraram que cerca de 53% dos participantes evidenciaram uma melhoria dos sintomas de ansiedade, bem como uma redução das queixas de insónia, sempre com um perfil de segurança favorável e sem efeitos adversos relevantes [35]. Portanto, entre as plantas medicinais, a *Passiflora incarnata* destaca-se pela sua eficácia ansiolítica, já avaliada em ensaios clínicos que demonstraram benefício em adolescentes e adultos com ansiedade ligeira a moderada, sempre associada a um perfil de segurança favorável [36].

O mecanismo de ação da *Passiflora incarnata* é atribuído, sobretudo, à sua ação moduladora do sistema ácido gama-aminobutírico (GABAérgico), principal via inibitória do sistema nervoso central. Entre os compostos ativos da planta salientam-se os flavonoides crisina, apigenina e luteolina, que atuam como agonistas parciais dos recetores $GABA_A$. Estes ligam-se a locais alostéricos próximos dos recetores benzodiazepínicos, potenciando a ação do GABA endógeno sem desencadear uma ativação total. Consequentemente, aumenta-se a frequência de abertura dos canais de cloro, promovendo hiperpolarização neuronal e redução da excitabilidade. Este mecanismo traduz-se num efeito ansiolítico suave [36].

Além disso, estudos demonstraram que a planta pode também inibir a recaptação de GABA nos terminais pré-sinápticos, prolongando a sua ação na fenda sináptica e reforçando o efeito inibitório global [37].

Durante o aconselhamento, a minha prioridade foi adotar uma abordagem centrada na utente, assente em empatia e escuta ativa. Questionei-a sobre a duração dos sintomas, possíveis fatores desencadeantes, impacto no sono, alterações de apetite, humor e grau de interferência nas atividades diárias. A recolha de informação detalhada permitiu-me avaliar a adequação do aconselhamento e fornecer explicações claras tanto à adolescente como aos pais.

Foi sugerida a toma de comprimidos de *Passiflora incarnata* de 200mg duas vezes ao dia, salientando que se tratava de uma opção de suporte para ansiedade ligeira. Reforcei a necessidade de procurarem uma consulta de psicologia ou psiquiatria, sublinhando que a utilização da planta não substitui uma avaliação médica.

Conclusão

Esta experiência evidenciou o papel crucial do farmacêutico na saúde mental de adolescentes, mostrando que o aconselhamento empático e informado pode complementar a intervenção clínica. A *Passiflora incarnata* revelou-se uma opção segura e eficaz para ansiedade ligeira, em particular até à marcação de uma consulta, enquanto a orientação dos pais e o encaminhamento para avaliação psicológica ou psiquiátrica reforçam a monitorização precoce e a promoção do bem-estar da utente.

O episódio reforçou a importância de combinar suporte imediato, educação em saúde e articulação com outros profissionais para uma abordagem segura.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 48 horas em Farmácia Comunitária

1- Contextualização

Durante o estágio em farmácia comunitária tornou-se evidente a elevada frequência de casos de hipertensão arterial nos clientes da farmácia, observada tanto pelo número expressivo de utentes que procuram regularmente medicação anti-hipertensora, como pelos que recorrem à farmácia para medições da pressão arterial. Esta realidade evidencia não só a dimensão do problema, mas também a necessidade crescente de acompanhamento próximo e contínuo destes utentes.

A pressão arterial alta constitui um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Pela sua natureza crónica, numa grande parte das vezes sem sintomas visíveis, torna-se crucial a sua identificação precoce, a sua monitorização e a adesão à terapêutica, de modo a evitar complicações graves e a melhorar a qualidade de vida [38].

Entre as iniciativas implementadas em algumas farmácias, destacam-se projetos direcionados para a monitorização da pressão arterial, nomeadamente através da monitorização ambulatória da pressão arterial de 48 horas (MAPA 48h), feita habitualmente em farmácias com serviço de Unidades de Apoio ao Hipertenso, que é a unidade responsável pela formação e apoio técnico relativamente aos dispositivos e *softwares* que realizam esta monitorização [39]. Apesar da MAPA 48h ainda não constar como referência nas principais *guidelines* europeias e internacionais, demonstra potencial para se afirmar como a abordagem mais precisa na confirmação diagnóstica da hipertensão arterial, bem como caracterização do risco cardiovascular [40]. Embora a farmácia onde realizei o estágio não disponha atualmente de um serviço formalmente dedicado a esta área, uma das farmacêuticas da equipa já realizou formação específica na MAPA 48h. Tal despertou o meu interesse pelo tema de forma a aprofundar a importância da monitorização e diagnóstico da pressão arterial, bem como o contributo da farmácia comunitária na gestão integrada da hipertensão.

2- Hipertensão arterial

A pressão arterial pode ser descrita como a força exercida pelo sangue sobre as paredes das artérias, oscilando entre o valor máximo registado durante a contração cardíaca, a denominada pressão sistólica, e o valor mínimo observado durante o relaxamento entre os batimentos, a pressão diastólica. [41].

Define-se hipertensão arterial quando os níveis de pressão ultrapassam valores a partir dos quais a intervenção, seja por mudanças no estilo de vida ou por tratamento farmacológico, proporciona benefícios clínicos que superam os riscos da ausência de terapêutica [42].

O desenvolvimento desta condição resulta de uma combinação de fatores genéticos, ambientais e comportamentais, incluindo excesso de sal na alimentação, obesidade, consumo de álcool, tabagismo, inatividade física e distúrbios do sono. Do ponto de vista fisiopatológico destacam-se a ativação persistente do sistema renina–angiotensina–aldosterona e do sistema nervoso simpático, alterações na função endotelial, remodelação das paredes vasculares e o aumento da rigidez arterial. Estes mecanismos conduzem a uma elevação crónica da pressão, o que favorece a lesão de órgãos-alvo nomeadamente o coração, o cérebro, os rins e a retina [41].

2.1- Epidemiologia

A hipertensão arterial representa atualmente uma das principais questões de saúde pública a nível global. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, calcula-se que mais de 1,3 mil milhões de adultos vivam com esta condição, embora apenas uma fração de cerca de 40% mantenha os valores de pressão dentro dos limites recomendados [43]. De acordo com os dados representados no *Business Intelligence* em Cuidados de Saúde Primários (BI-CSP), uma plataforma nacional onde são registadas informações clínicas dos utentes observados, em Portugal a realidade não difere do resto do mundo, uma vez que aproximadamente 42,6% da população adulta é hipertensa. A isto acresce que, entre os utentes que são acompanhados, pouco mais de metade (52,8%) apresentou a pressão controlada em fevereiro de 2023. Estes números refletem uma prevalência elevada e um controlo ainda insuficiente, reforçando a necessidade de estratégias eficazes de prevenção, diagnóstico precoce e gestão clínica, de modo a reduzir o peso da hipertensão na morbilidade e mortalidade cardiovascular [44].

2.2- Tratamento

O controlo da hipertensão inicia-se habitualmente com a conjugação de estratégias não farmacológicas e farmacológicas. Entre as primeiras destacam-se a restrição de sal, uma maior ingestão de potássio, a prática regular de exercício, a correção do excesso de peso, a adoção de hábitos alimentares equilibrados e a limitação do consumo de álcool, em conjunto com a cessação tabágica. Quando confirmado o diagnóstico de hipertensão é recomendado associar a terapêutica medicamentosa a estas medidas de estilo de vida. Os fármacos de primeira linha incluem os inibidores da enzima de conversão da angiotensina, antagonistas dos recetores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e diuréticos tiazídicos ou tiazida-*like*. Em situações específicas, como doença coronária ou insuficiência cardíaca, os beta-bloqueadores também podem ser

considerados. O plano terapêutico deve ser revisto de forma gradual e periódica, geralmente em consultas de um a três meses, até se alcançar o objetivo tensional pretendido, idealmente num prazo inferior a três meses [41].

3- Diagnóstico

O diagnóstico da hipertensão deve ser realizado com rigor, dado que os valores de pressão arterial estão sujeitos a variações (por exemplo entre os períodos diurnos e noturnos, em situações de *stress* ou esforço físico), sendo por isso importante distinguir elevações ocasionais da pressão arterial de uma hipertensão persistente [41].

As recomendações atuais reforçam que a decisão diagnóstica não se apoie numa única medição realizada em consultório, mas sim em múltiplas medições realizadas em diferentes consultas e, sempre que possível, complementadas por medições fora do ambiente clínico. Esta estratégia permite confirmar a persistência dos valores elevados e identificar fenómenos como a hipertensão de bata branca, em que os valores são elevados apenas na presença do profissional de saúde, ou a hipertensão mascarada, caracterizada pelo oposto, ou seja, valores normais em consulta, mas aumentados no dia a dia [41].

Na prática, estão disponíveis diferentes métodos de diagnóstico, incluindo a medição em consulta, a automedição realizada pelo próprio utente e a monitorização ambulatória de 24 horas (MAPA 24h), que continua a ser considerada o padrão de referência [41]. Mais recentemente, a extensão da monitorização para 48 horas tem ganho relevância, ao proporcionar uma caracterização mais estável e detalhada do perfil tensional, constituindo um avanço metodológico que abre novas perspetivas na abordagem da hipertensão arterial [45].

3.1- Medição da Pressão Arterial em Consultório

A medição da pressão arterial em consultório é o método mais tradicional utilizado para o diagnóstico de hipertensão, sendo realizada por profissionais de saúde em contexto clínico [42]. Pode ser realizada manualmente, através de um esfigmomanómetro e de um estetoscópio, ou por via automática (oscilométrica) através de aparelhos digitais devidamente validados para uso clínico [46].

De forma a garantir resultados fiáveis, o protocolo recomendado para este tipo de medição estabelece que o utente deve permanecer sentado e em repouso durante cerca de cinco minutos, com o braço apoiado ao nível do coração. Deve ainda evitar fumar, ingerir cafeína ou praticar exercício físico nos 30 minutos anteriores. Utiliza-se uma braçadeira adequada ao perímetro do braço e em cada consulta devem ser efetuadas pelo menos duas medições, com intervalo de um a dois minutos, registando-se a média. Como já referido, o diagnóstico de hipertensão não deve

nunca ser assumido com base numa única consulta, sendo aconselhada a repetição das medições em, no mínimo, duas a três consultas diferentes. Apenas quando a média dos valores for igual ou superior a 140/90 mmHg em todas as ocasiões é que se pode confirmar o diagnóstico de hipertensão em consultório. Porém, tal diagnóstico deve ainda ser confirmado através de métodos complementares, como a automedição da pressão arterial, ou a monitorização ambulatória da pressão arterial [41].

Apesar de ser uma técnica simples, acessível e padronizada, este procedimento apresenta várias limitações, nomeadamente, as já abordadas anteriormente como o aparecimento de hipertensão de bata branca e a possibilidade de falhar a identificação da hipertensão mascarada. Importa ainda referir que existem outros fatores circunstanciais, como *stress,* que podem afetar significativamente os resultados, aumentando a variabilidade intraindividual. Além disso, como somente se procede à medição da pressão naquele momento do dia, não existe acesso a registos de quando o utente dorme, tal impossibilita a avaliação do perfil circadiano da pressão arterial, bem como a caracterização da pressão durante a noite.

3.2- Automedição da pressão arterial

Este método de diagnóstico consiste na avaliação da pressão arterial realizada pela própria pessoa a medir em ambiente fora do consultório, recorrendo a aparelhos devidamente validados, ou seja, dispositivos automáticos onde a medição é efetuada no braço. Existem ainda no mercado aparelhos que não são válidos, como por exemplo, os que efetuam a medição no pulso, uma vez que fornecem valores de pressão arterial pouco credíveis [41, 47]. Para apoiar a escolha correta do equipamento, a plataforma *STRIDE-BP* disponibiliza uma lista atualizada de dispositivos validados para diferentes contextos, desde o uso clínico até à monitorização ambulatória, e para diferentes tipos de utentes como grávidas e crianças [48]. Trata-se então de uma prática recomendada como complemento do diagnóstico e, sobretudo, como ferramenta essencial de seguimento e ajuste terapêutico [41].

Para resultados coerentes, o utente deve realizar as medições seguindo o protocolo de forma semelhante à consulta. São aconselhadas duas medições seguidas de manhã antes da toma de medicação e duas medições à noite, de três a sete dias consecutivos. As leituras do primeiro dia devem ser descartadas e a média das restantes deve ser utilizada para avaliação clínica. Considera-se confirmada a hipertensão arterial quando a média obtida das restantes medições domiciliares é igual ou superior a 135/85 mmHg [41].

Entre as principais vantagens deste método destacam-se a redução das limitações associadas ao método anterior e a obtenção de valores em condições reais do quotidiano, o que aumenta a fiabilidade dos registos. Contudo, tal como na medição de consultório, a ausência de registos durante o sono impossibilita a caracterização do padrão circadiano da pressão arterial e a avaliação

da pressão noturna, aspetos de elevada importância prognóstica. Adicionalmente, a qualidade dos resultados depende da correta utilização do dispositivo, do cumprimento do protocolo e da validação periódica dos aparelhos utilizados, aspetos que nem sempre são assegurados pelos utentes.

3.3- Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 24 horas

A MAPA 24h é considerada, atualmente, como método de referência para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial, uma vez que permite uma avaliação contínua e detalhada da pressão ao longo das atividades diárias e do período de sono. Destina-se a utentes onde haja suspeita de hipertensão de bata branca ou mascarada, quando há incerteza no diagnóstico de hipertensão pelos métodos anteriores, para caracterizar o perfil circadiano da pressão arterial, para monitorizar a eficácia da terapêutica e quando se suspeita de hipertensão resistente (quando a pressão arterial se mantém elevada, maior de do que 140/90 mmHg, apesar do uso de fármacos anti-hipertensores) [41]. O exame baseia-se na utilização de um dispositivo portátil automático que o paciente transporta durante um dia completo, o qual realiza leituras automáticas da pressão arterial em intervalos de geralmente quinze a trinta minutos durante o dia, ou seja, durante o período de vigília, e a cada trinta a sessenta minutos durante à noite, durante o sono. Desta forma, é possível obter um registo mais abrangente e representativo do que os outros dois referidos anteriormente [41].

Considera-se hipertensão quando a média obtida durante as 24 horas é igual ou superior a 130/80 mmHg, quando a média diurna é igual ou superior a 135/85 mmHg ou quando a média noturna atinge ou ultrapassa os 120/70 mmHg. Para que o exame seja considerado válido, é necessário que pelo menos 70% das medições previstas sejam registadas com sucesso, assegurando a qualidade e a representatividade do resultado [41].

A principal mais-valia deste método reside na possibilidade de caracterizar o padrão circadiano da pressão arterial [41]. Tal como referido anteriormente e evidenciado na Figura 1, a pressão arterial apresenta um ritmo circadiano característico, com uma redução fisiológica da pressão durante o sono noturno, geralmente entre 10% a 20% quando comparada aos valores diurnos. Esta situação é designada por *dipping* normal (A), e confere ao indivíduo a classificação de *dipper*. Tal associa-se a um menor risco cardiovascular, uma vez que durante o sono há uma redução da atividade do sistema nervoso simpático, relacionada com uma diminuição da frequência cardíaca e relaxamento da resistência vascular periférica, o que resulta num período com menos carga para o sistema cardíaco, sendo a resposta esperada de um utente saudável [49]. Por outro lado, quando a redução noturna é superior a 20%, o indivíduo é classificado como *extreme dipper* (D). Embora menos frequente, esta queda exagerada pode originar hipoperfusão cerebral e está associada a maior

incidência de acidente vascular cerebral isquémico e aumento da mortalidade em acidente vascular cerebral hemorrágico [50].

Quando essa descida noturna é inferior a 10% observa-se o fenómeno de *non dipping* (B). Nesta situação, o sistema nervoso simpático mantém-se ativo durante a noite e a pressão arterial mantém-se elevada durante as 24 horas, o que resulta numa maior carga da pressão que se associa a maior risco de lesão do órgão-alvo, progressão da doença renal crónica e aumento da mortalidade cardiovascular [49, 50].

Em situações em que, paradoxalmente, os valores da pressão arterial noturna superam os diurnos, configura-se o padrão *reverse dipping* ou *riser* (C), geralmente associado a hiperativação simpática noturna ou apneia obstrutiva do sono. Este padrão expõe os órgãos a pressões constantemente elevadas, quando deveria ocorrer um alívio hemodinâmico, sendo considerado o mais adverso do ponto de vista prognóstico, pois é o que está associado a uma maior incidência de eventos cardiovasculares fatais [49].

Estes diferentes padrões de variação tensional refletem alterações no ciclo circadiano da pressão arterial cuja identificação, através de monitorização ambulatória, é essencial para a estratificação de risco e individualização terapêutica [50].

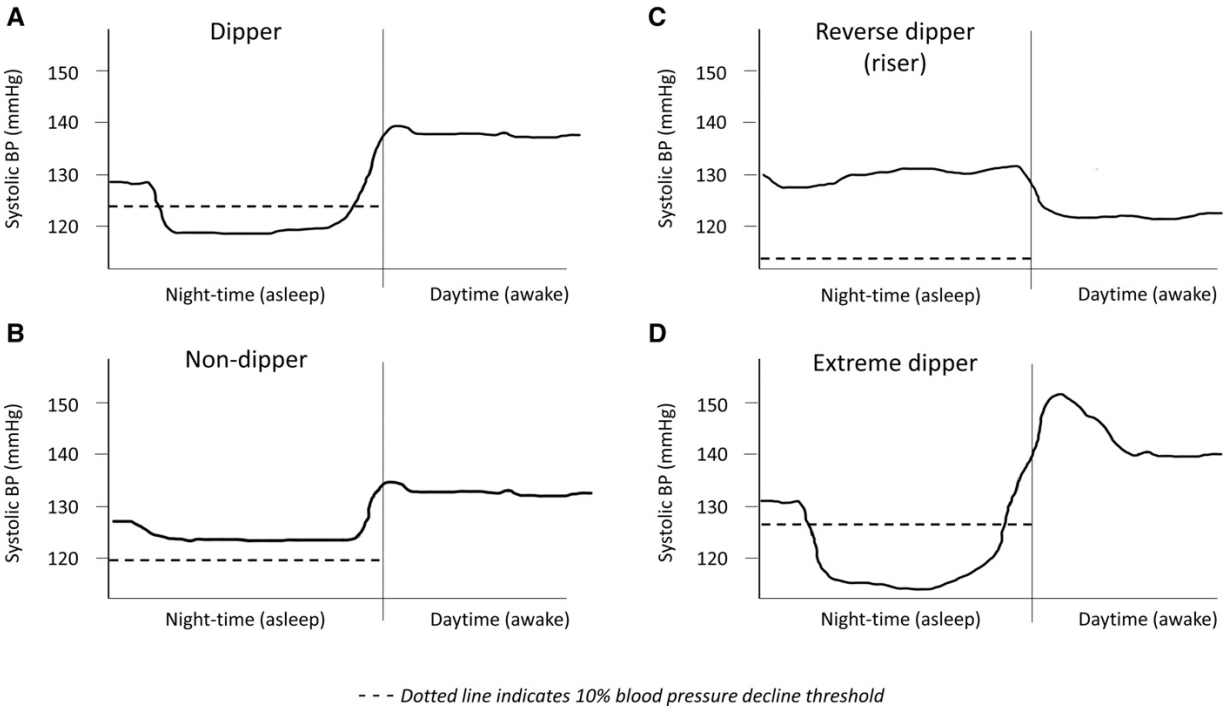


Figura 1- Caracterização do Padrão Dipper (A), Non-Dipper (B), Reverse Dipper (C), e Extreme Dipper (D). Adaptado de [50].

Apesar da sua utilidade clínica inquestionável, a MAPA 24h não está isenta de obstáculos. O uso contínuo do dispositivo pode criar desconforto, prejudicar o sono e reduzir a adesão à sua realização. Além disso, este método, por abranger apenas um dia de registo, não capta a variabilidade interdiária da pressão arterial [42].

3.4- Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 48 horas

A MAPA 48h constitui um avanço natural relativamente ao modelo clássico de 24 horas, pois amplia o período de observação e reduz a influência de fatores ocasionais, fornecendo um retrato mais estável e confiável do comportamento da pressão arterial do utente [40].

Do ponto de vista prático, em Portugal, a MAPA 48h segue o mesmo princípio da monitorização convencional de 24 horas, mas prolonga-se por dois dias, também recorrendo a dispositivos oscilométricos validados e a um *software* dedicado à sua análise [51]. A unidade que implementa os dispositivos da MAPA 48h refere ter *softwares* que permitem considerar as características individuais dos utentes como sexo, idade, doenças e fatores de risco. É através da combinação do perfil da tensão do utente, da caracterização do padrão *dipping* e destes fatores individuais que o sistema cria estimativas de risco cardiovascular, incluindo a probabilidade de eventos fatais e não fatais [51]. Desta forma, a MAPA 48h é particularmente útil em população de maior risco como diabéticos, pessoas com doença renal ou com historial de eventos cardiovasculares [51, 52].

Uma vez que a realização da MAPA 48h é feita nas farmácias, cabe ao farmacêutico ou técnico responsável pela colocação do equipamento, a educação do utente sobre a forma como deve proceder durante o exame, com base nas informações consideradas necessárias pela unidade que implementa os dispositivos [51]. Ou seja, antes da realização da MAPA 48h, o utente deve fornecer as informações relevantes como idade, peso, atividade física, consumo médio de álcool por semana, a medicação habitual, os antecedentes de doença cardiovascular e até os resultados de análises clínicas [51]. Em termos de cuidados a ter durante o exame, estes são semelhantes em ambas as MAPAs. Incluem garantir que o braço está esticado ao longo do corpo no momento em que a manga do aparelho insufla, tirar o aparelho da cintura quando for dormir, ter a certeza de que a manga do aparelho se mantém acima do cotovelo e manter o mesmo sempre limpo e seco, não havendo a possibilidade de tomar banho com ele [53].

Além disso, tal como na MAPA 24h, para que a MAPA 48h seja considerada válida, a unidade que implementa os dispositivos exige que pelo menos 70% das medições programadas sejam obtidas. O exame não deve ter uma duração inferior a 42 horas e é necessário garantir uma cobertura equilibrada dos períodos de vigília e de sono. A ausência de 20% ou mais das medições previstas durante sono ou 30% ou mais no período de vigília compromete a validade do registo, assim como a existência de três ou mais intervalos seguidos sem leituras. Também se considera inválido se houver discrepâncias superiores a 2 horas entre as horas de deitar e levantar reportadas nos dois dias, ou se o utente tiver dormido menos de seis horas ou mais de doze horas em qualquer uma das noites [51]. As medições são feitas num intervalo mais espaçado quando comparadas com a MAPA 24h, sendo então feitas de hora a hora [51].

De acordo com informações fornecias pela entidade que disponibiliza os dispositivos e com base no estudo de Hermida *et al.* (2012), na MAPA 48h, para o diagnóstico de hipertensão arterial, a pressão arterial sistólica média durante o sono é o parâmetro mais importante a considerar [39, 54]. A unidade sugere que os valores de referência devem variar de acordo com o sexo e o risco individual, o que é coerente uma vez que já foi demonstrado que para o mesmo valor de pressão arterial medido no braço, as mulheres apresentam uma pressão aórtica central mais elevada do que os homens, o que sugere que o risco cardiovascular nas mulheres possa estar a ser subestimado [55]. Portanto, sugere-se que nos homens, o diagnóstico se estabeleça quando a média da pressão sistólica noturna é igual ou superior a 120 mmHg e quando está presente um perfil não-*dipper* ou *riser*, nas mulheres, o limiar é mais baixo, sendo definido por uma pressão sistólica média do sono igual ou superior a 110 mmHg e pela presença de um perfil não-*dipper* ou *riser* [54]. Já nos indivíduos de alto risco, como utentes com diabetes, doença renal crónica ou com antecedentes de acidente vascular cerebral aplica-se um critério ainda mais exigente, em que valores iguais ou superiores a 105 mmHg durante o sono são suficientes para confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial. A importância atribuída à pressão arterial sistólica noturna resulta do facto de esta constituir o marcador mais consistente e independente de risco cardiovascular, ultrapassando em valor prognóstico a pressão obtida em consultório, a média em vigília e até a própria média das 24 horas [54].

Além do mencionado, a MAPA 48h também poderá ser útil na personalização da terapêutica, uma vez que foi realizado um estudo de Hermida *et al.* (2019), que pretendia avaliar se a administração da medicação anti-hipertensora à hora de deitar poderia reduzir o risco cardiovascular em comparação com a toma matinal [56]. O ensaio incluiu mais de 19 000 participantes hipertensos acompanhados durante vários anos, todos submetidos à MAPA 48h. Os autores concluíram que a pressão arterial durante o sono é o preditor mais forte de eventos cardiovasculares e que a estratégia de administração noturna dos fármacos resultou num melhor controlo da pressão noturna e numa redução significativa da incidência de enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca e mortalidade cardiovascular [56]. Assim, a MAPA 48h tem potencial, não só para confirmar o diagnóstico, como fornece dados fundamentais para no futuro, se se realizarem mais estudos neste âmbito, orientar a terapêutica personalizada baseada no perfil circadiano da pressão arterial.

4- MAPA 24h *versus* MAPA 48h

A avaliação de apenas um ciclo de 24 horas expõe-se ao risco de interferência por fatores transitórios, como por exemplo a ansiedade do primeiro dia, um sono de má qualidade ou atividades fora da rotina habitual, comprometendo a fiabilidade diagnóstica [45]. Ao acrescentar

um segundo ciclo completo de vigília e sono, a MAPA 48h dilui esses efeitos, assegurando uma média mais representativa do verdadeiro nível da pressão arterial e reduzindo a probabilidade de erro na estratificação do risco cardiovascular [57].

Tal como referido anteriormente, a MAPA 24h consegue detetar o padrão circadiano da pressão arterial do utente, mas revela limitações na consistência dos resultados. Isso deve-se ao chamado "efeito pressor da MAPA", ou seja, em registos realizados em dias consecutivos, observa-se que as medições do primeiro dia tendem a ser superiores às do segundo, sobretudo nas primeiras horas em que o utente está acordado [40]. Este fenómeno está descrito em grande parte dos indivíduos, quer os que não fazem medicação (74% superior nas primeiras quatro horas), quer os sob terapêutica anti-hipertensora (72% nas primeiras nove horas), o que reflete, sobretudo, a resposta ansiosa e a adaptação inicial ao dispositivo [58]. Como resultado, a classificação do perfil circadiano pode oscilar: no primeiro dia, a maior discrepância entre os valores de vigília e de sono favorece a interpretação de padrão *dipper*, enquanto no segundo dia, com menor elevação diurna, essa diferença é atenuada e o indivíduo passa a ser classificado como não *dipper*. Assim, cerca de um terço dos avaliados mudam de *dipper* para não *dipper* entre as duas observações, demonstrando a falta de reprodutibilidade da MAPA 24h [58]. Isto também foi confirmado por Lee *et al.* (2019) onde após realização da MAPA 48h, dos 68 participantes, 42% foram classificados como *dipper* no primeiro dia, e *non-dipper* no segundo, e em 27% dos *non-dipper*, passaram a ser *dipper* no segundo dia [59]. A extensão da monitorização para 48 horas fornece médias mais estáveis, sobretudo no período noturno [40].

Temos ainda a vantagem de a MAPA ter a capacidade de identificar fenómenos de hipotensão. Embora a MAPA 24h também o possa fazer, o período mais alargado de monitorização aumenta a probabilidade de detetar este tipo de episódios, permitindo uma interpretação mais consistente dos resultados. Esta informação é particularmente relevante em utentes polimedicados ou de alto risco, já que possibilita avaliar se a terapêutica anti-hipertensora é excessiva e favorece uma abordagem mais personalizada ao tratamento [60].

Além disso, tanto a MAPA 24h como a de 48h têm em comum a capacidade de identificar fenómenos de hipertensão mascarada e de hipertensão de bata branca [60].

No fundo, o que a MAPA 48h sugere é que uma extensão da MAPA 24h melhora a fiabilidade do diagnóstico e, sobretudo, a vertente prognóstica [45, 61].

A principal limitação da MAPA 48h, comparativamente à de 24h, reside no facto de os estudos que a suportam serem escassos e terem sido realizados há vários anos, o que reforça a necessidade de investigação clínica mais recente focada, exclusivamente, na MAPA 48h que valide e atualize estes resultados.

Além disso, uma outra limitação da MAPA 48h está relacionada com o uso contínuo do dispositivo durante dois dias, o que pode ser fonte de maior incomodo para o utente e até comprometer a adesão ao mesmo. A isto acresce o facto de a sua realização implicar um custo superior e uma menor disponibilização nos serviços de saúde, fatores que podem dificultar a implementação em grande escala. É ainda de salientar que as recomendações atuais continuam a realçar a MAPA 24h como a metodologia padrão, não existindo até ao momento limiares de diagnóstico formalmente validados para os registos de 48 horas, o que limita a sua integração nas *guidelines* [41]. Ainda assim, a MAPA 48h representa uma evolução coerente para o diagnóstico da hipertensão arterial.

5- Conclusão

A elevada prevalência da hipertensão arterial em Portugal e no mundo exige métodos diagnósticos fiáveis e acompanhamento contínuo para gestão da patologia. A medição da pressão arterial em consultório mantém-se como ponto de partida, mas as suas limitações tornam necessária a utilização de técnicas adicionais. A automedição domiciliária é uma ferramenta útil no acompanhamento da terapêutica, que também apresenta os seus desafios, enquanto a MAPA 24h é o padrão de referência por caracterizar o ciclo de sono. Contudo, a MAPA 48h surge como evolução, melhorando a reprodutibilidade, atenuando o efeito do primeiro dia e reforçando a relevância prognóstica da pressão arterial noturna.

Contudo, este tema também me permitiu refletir que a adoção ampla da MAPA 48h deve ser ponderada. Persistem limitações como a escassez de evidência robusta e recente, pelo que é necessário abordar este tema de forma mais profunda em mais estudos.

Relativamente ao papel do farmacêutico, tendo em conta que as farmácias podem adquirir e integrar aparelhos de realização da MAPA 48h, através das Unidade de Apoio ao Hipertenso, o farmacêutico adquire um papel fundamental neste contexto, não apenas na colocação dos dispositivos, mas também a dar suporte ao utente neste processo e articulação com outros profissionais de saúde. Desta forma a farmácia comunitária reforça a sua posição de proximidade no acompanhamento e gestão da hipertensão arterial.

Em síntese, a expansão da MAPA 48h acompanhada de investigação científica adequada poderá traduzir-se em ganhos significativos para a saúde, contribuindo para a redução do risco cardiovascular associado à hipertensão arterial.

Tema 2 – Enlicitide (MK-0616): O primeiro inibidor oral da PCSK9

1- Contextualização

As doenças cardiovasculares permanecem a principal causa de mortalidade a nível mundial, representando cerca de 32% de todas as mortes, segundo dados da Organização Mundial de Saúde [62]. Entre os fatores de risco modificáveis, as dislipidemias assumem um papel de extrema relevância na progressão da aterosclerose e no aumento do risco de eventos cardiovasculares [63]. Apesar da disponibilidade de terapêuticas farmacológicas eficazes na redução do colesterol como por exemplo as estatinas, uma parte significativa dos utentes mantém a sua concentração acima das metas recomendadas, seja por intolerância, falta de adesão ou resposta insuficiente ao tratamento [63]. Esta lacuna terapêutica tem impulsionado o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas capazes de reduzir ainda mais as concentrações e, consequentemente, o risco cardiovascular.

Entre as abordagens mais inovadoras, destacam-se as terapias dirigidas à proteína convertase subtilisina/kexina 9 (PCSK9), já disponíveis no mercado sob a forma de administração injetável. No entanto, a sua forma farmacêutica pode ser apontada como um obstáculo à adesão de muitos utentes, reforçando a relevância de alternativas orais que conciliem elevada eficácia com maior conveniência. Neste contexto, o desenvolvimento do primeiro inibidor oral da PCSK9, o MK-0616, representa um avanço e clínico de grande potencial, pelo que despertou o meu interesse para o desenvolvimento deste tema [64].

2- Hipercolesterolemia

O metabolismo do colesterol envolve três processos fundamentais, nomeadamente, a absorção intestinal, a síntese endógena e a remoção plasmática. Aquando da ingestão de gordura, no intestino, o colesterol é captado pelos enterócitos através da proteína NPC1L1 sendo incorporado em quilomicrons que, após ação da lipoproteína lípase dão origem a compostos que são captados pelo fígado. Em paralelo, o fígado sintetiza o colesterol de novo pela via do mevalonato, processo que é controlado pela 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, cuja atividade é ajustada em resposta às necessidades celulares. O colesterol plasmático circula sobretudo em partículas de lipoproteínas de baixa densidade (*low density lipoprotein* - LDL), formadas a partir da transformação de lipoproteínas de muito baixa densidade secretadas pelo fígado. Estas partículas são removidas principalmente através do recetor LDL (LDLR) no hepatócito que reconhece a apolipoproteína B-100 e internaliza o LDL por endocitose. [65]

A hipercolesterolemia corresponde a uma alteração metabólica caracterizada pelo aumento da concentração de colesterol no sangue, nomeadamente, no que diz respeito à fração transportada

pelas LDL [63]. O excesso deste no plasma constitui o principal fator que provoca o desenvolvimento de aterosclerose. Esta última caracteriza-se pelo processo inflamatório crónico que leva à formação de placas nas paredes arteriais e, consequentemente, ao aumento do risco de eventos cardiovasculares como acidente vascular cerebral ou enfarte agudo do miocárdio [66]. Desta forma, quanto mais elevadas e prolongadas forem as concentrações plasmáticas de LDL, maior o risco, o que faz da hipercolesterolemia um dos fatores de risco modificáveis mais relevantes, sendo alvo de intervenção precoce para prevenção cardiovascular [63].

Existem vários mecanismos que podem desregular os níveis de colesterol no organismo. Entre eles destacam-se a absorção intestinal aumentada de colesterol pela proteína NPC1L1, a síntese hepática excessiva via HMG-CoA redutase, e as alterações na depuração plasmática, resultantes de defeitos no LDLR, ou na sua interação com a alipoproteína B e ainda a PCSK9, que aumenta o LDL plasmático como melhor se explanará adiante [65].

O diagnóstico da dislipidemia baseia-se na quantificação do perfil lipídico, incluindo o colesterol associado a lipoproteínas de baixa densidade (LDL-C), o colesterol associado a lipoproteínas de alta densidade e os triglicerídeos, cuja interpretação deve ser realizada de forma integrada com os restantes fatores de risco cardiovasculares do utente [63].

O tratamento desta dislipidemia assenta numa combinação de modificação do estilo de vida e de medidas farmacológicas. As primeiras incluem, por exemplo, a prática de uma dieta saudável, com pouca quantidade de gorduras e a realização de exercício físico, medidas que podem reduzir moderadamente o LDL-C. No entanto, em utentes em que o risco cardiovascular é alto, ou em que os valores de LDL-C ficam persistentemente elevados, torna-se necessário recorrer a fármacos [63]. As estatinas constituem a primeira linha de tratamento, uma vez que ao inibirem a HMG-CoA redutase proporcionam uma redução de 30% a 50% do LDL-C, dependendo da potência e da dose utilizada [63]. Quando não se atinge o alvo terapêutico, podemos associar uma estatina à ezetimiba, que bloqueia a via NPC1L1 e, consequentemente, a absorção intestinal de colesterol e proporciona uma redução adicional de 20% a 25% [67]. Outra opção oral recente é o ácido bempedóico, que inibe a ATP citrato liase, capaz de reduzir o LDL-C em aproximadamente 18% a 20%, sendo útil sobretudo em utentes intolerantes às estatinas [68]. Porém, nos casos ainda mais graves, quando as concentrações de LDL-C se mantêm elevadas independentemente da terapêutica, recorremos a agentes dirigido à PCSK9, que são os mais potentes no que diz respeito a reduzir estas concentrações [63].

3- Proproteína convertase subtilisina/kexina tipo 9

A PCSK9 é uma proteína produzida nos hepatócitos, que pertence à família das proproteínas convertases subtilisin/kexin, composta por nove membros estruturalmente relacionados. Após a

sua síntese, é secretada para o plasma, onde se liga ao LDLR cuja função principal é regular a quantidade de LDL na superfície dos hepatócitos. Estes recetores são essenciais para remover partículas de LDL-C do sangue [69].

Tal como brevemente mencionado antes, em condições normais, o LDL-C liga-se ao domínio A semelhante ao fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor-like repeat A* - EGF-A) do LDLR e é internalizado por endocitose. No interior da célula, o ambiente ácido dos endossomas promove a dissociação do LDL-C do recetor. Este é então encaminhado para os lisossomas, onde o colesterol é libertado, enquanto o LDLR é reciclado de volta para a membrana plasmática, podendo participar em múltiplas rondas de captação de LDL. Quando a PCSK9 se liga ao LDLR, o destino do recetor muda, em vez de ser reciclado, é degradado nos lisossomas. Como resultado, existem menos recetores disponíveis no fígado e, por consequência, mais LDL-C permanece na circulação [69].

A relevância da PCSK9 como alvo terapêutico ficou demonstrada por Hobbs *et al.* (2024) que verificaram que indivíduos portadores de variantes genéticas de "*gain of fuction"* em PCSK9 apresentam concentrações persistentemente elevadas de LDL-C e risco substancialmente maior de doença cardiovascular prematura, enquanto aqueles com variantes de "*loss of fuction*" exibem níveis naturalmente baixos de LDL-C e uma redução marcada do risco de eventos ateroscleróticos ao longo da vida [70]. Isto comprova que a PCSK9 é determinante na regulação do metabolismo do LDL-C e que a sua inibição farmacológica reproduz um mecanismo protetor presente em portadores dessas mutações benéficas [70]. Além disso, verificou-se que as estatinas induzem a expressão da PCSK9 através da ativação do fator de transcrição SREBP2. Este aumento da PCSK9 promove a degradação dos LDLR, limitando parcialmente a capacidade das estatinas em potenciar a depuração plasmática de LDL-C. Tal evidência reforçou o papel da PCSK9 como alvo terapêutico prioritário, estimulando o desenvolvimento de fármacos inibidores capazes de proporcionar reduções adicionais e clinicamente relevantes de LDL-C em pacientes de elevado risco cardiovascular [71].

Em síntese, quanto menos PCSK9 funcional, mais LDLR permanecem ativos na superfície hepática, aumentando a depuração plasmática do LDL-C e diminuindo o risco aterosclerótico [69]. Este raciocínio levou ao desenvolvimento de anticorpos monoclonais anti-PCSK9, como o evolocumab e o alirocumab que neutralizam a PCSK9 livre na circulação plasmática, de forma a preservar a reciclagem do recetor e proporcionam descidas de cerca de 50% a 60% das concentrações de LDL-C, através da administração subcutânea no intervalo de duas a quatro semanas. Estes demonstram ainda uma redução de eventos cardiovasculares [72]. Mais recentemente surgiu o inclisirano, um *small interfering RNA* (siRNA) administrado por via subcutânea com a vantagem de uma administração de duas vezes por ano. Este último atua no interior do hepatócito, bloqueando a tradução do mRNA responsável pela produção da PCSK9 [73].

Apesar dos mecanismos de ação bastante eficazes, estas opções terapêuticas têm a limitação do modo de administração, que muitas vezes pode condicionar a adesão à terapêutica e o custo elevado que exigem, pelo que surge a necessidade do desenvolvimento de inibidores orais desta proteína.

3.1- Dificuldades no desenvolvimento de inibidores orais da PCSK9

Um dos obstáculos no desenvolvimento deste tipo de inibidores reside na natureza estrutural da interface PCSK9-LDLR. Há muitas enzimas que apresentam um "*binding pocket*", uma cavidade tridimensional bem definida que permite o encaixe estável e seletivo de pequenas moléculas. No entanto, esta interação entre a PCSK9 e o domínio EGF-A do LDLR dá-se numa interface proteína-proteína ampla e plana, tendo poucas cavidades e sendo desprovida de um *pocket* óbvio para ligação [74, 75]. Isto representa um cenário desafiante, pois as pequenas moléculas necessitam desse local de ligação, por permitir uma interação forte e especifica, sendo que várias moléculas falharam ao longo dos anos por apresentarem baixa seletividade [74].

Para compensar a ausência de locais de ligação e o problema das pequenas moléculas, muitos estudos recorreram à investigação de moléculas maiores, como péptidos macrocíclicos capazes de cobrir superfícies mais extensas e alcançar boa afinidade *in vitro* [71]. Contudo, muitas das vezes o que acontecia era que essas moléculas maiores se revelavam menos solúveis, menos permeáveis e metabolicamente instáveis, o que acabava por limitar o avanço clínico [76].

A isto acresce que, muitos dos compostos orais candidatos sofriam degradação rápida pelas proteases gastrointestinais ou um metabolismo de primeira passagem hepática bastante intenso, resultando em níveis plasmáticos insuficientes para neutralizar a PCSK9 circulante. Isto obriga, em consequência, à utilização de doses demasiado elevadas do fármaco para manter as concentrações terapêuticas adequadas, o que posteriormente conduz a problemas de toxicidade maiores [76]. É ainda importante referir que péptidos e macropéptidos não atravessam facilmente o epitélio intestinal devido ao seu tamanho e polaridade, resultando num comprometimento da absorção deste tipo de fármacos [76].

4- Enlicitide (MK-0616)

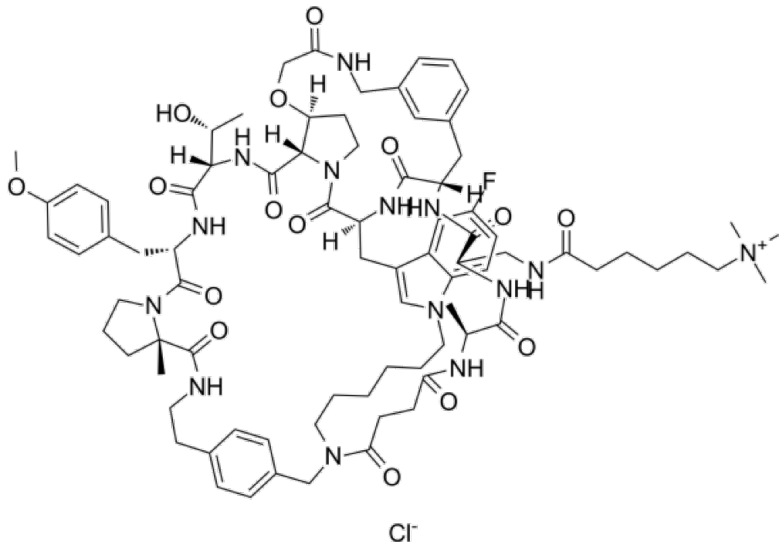


Figura 2 - Estrutura química do MK-0616. Adaptado de [77]

O MK-0616, evidenciado na Figura 2, também conhecido como Enlicitide, é um péptido macrocíclico desenvolvido pela *Merck & Co.* para o tratamento da hipercolesterolemia, atuando através da inibição seletiva da PCSK9. Atualmente encontra-se em fase avançada de desenvolvimento clínico, tendo demonstrado em ensaios de fase II reduções significativas de LDL-C.

Importa destacar que o MK-0616 representa o primeiro inibidor oral da PCSK9, constituindo uma alternativa potencialmente mais conveniente face às terapias injetáveis já aprovadas [78].

O Enlicitide atua ligando-se especificamente à PCSK9, inibindo a interação entre esta e o domínio EGF-A do LDLR [79]. Ao impedir que a PCSK9 se ligue ao LDLR, o que este fármaco evita é que o recetor seja direcionado para a degradação lisossómica, permitindo assim a reciclagem do LDLR para a superfície da célula hepática, de forma a aumentar a captação de LDL-C circulante, reduzindo os seus níveis plasmáticos [64].

4.1- Evolução

A descoberta deste composto iniciou-se com mRNA *display*, uma técnica de seleção e evolução *in vitro* de péptidos que permite criar bibliotecas de variantes e selecionar aquelas com mais afinidade para o alvo, que neste caso é a PCSK9 [78]. A partir dessas moléculas iniciais, seguiu-se um processo de otimização estrutural com base em técnicas de *structure-based design,* uma abordagem que utiliza a estrutura tridimensional do alvo biológico para direcionar a modificação da molécula, até se obter compostos com as propriedades farmacológicas desejadas [78, 80].

O desenvolvimento do MK-0616 distinguiu-se de candidatos anteriores pela capacidade de combinar potência elevada com características estruturais que permitiram absorção oral clinicamente relevante [78].

Os primeiros compostos apresentavam múltiplas ligações de hidrogénio expostas, incompatíveis com a difusão passiva através da membrana, o que comprometia a sua absorção intestinal. A otimização química removeu grupos doadores e aceitadores de hidrogénio não essenciais para a ligação ao alvo e reorganizou a molécula de modo a permitir mascarar interações polares. Este processo diminuiu a afinidade da molécula para a água e aumentou a probabilidade de atravessar a membrana intestinal [78].

Outro fator determinante para a otimização da absorção e da permeabilidade intestinal foi o aumento da rigidez conformacional através de macro e triciclização [78]. Peptídeos muito flexíveis apresentam baixa permeabilidade porque o elevado número de conformações possíveis torna energeticamente desfavorável a adoção da estrutura necessária para atravessar a membrana [81]. A introdução de pontes químicas adicionais, nomeadamente, por reações de *ring-closing metathesis*, onde dois alcenos das laterais da molécula são ligados por ação de catalisadores metálicos, formando ligações duplas carbono-carbono, e por reações de *click chemistry*, que corresponde à cicloadição entre uma azida e um alcino, geram um anel triazólico estável [82, 83]. Esta pré-organização reduziu o custo entrópico da passagem pela membrana e permitiu que um macropeptídeo se comportasse de forma semelhante a pequenas moléculas em termos de permeabilidade [71].

A estabilidade metabólica foi igualmente fundamental. Muitos candidatos anteriores eram rapidamente degradados por enzimas gastrointestinais, nomeadamente, a quimotripsina. Para contornar este obstáculo, introduziram-se aminoácidos não canónicos como α-metil-prolina, 5-fluoro-triptofano e D-alanina, que reduzem o reconhecimento pelas enzimas e tornaram a molécula mais resistente à clivagem enzimática. Estas alterações garantem que uma fração significativa do composto sobreviva ao trânsito gastrointestinal, aumentando a probabilidade de absorção sistémica [78].

Outro aspeto importante foi a otimização de resíduos expostos ao solvente, ou seja, aminoácidos voltados para o exterior da molécula e em contacto direto com o meio aquoso, que podem influenciar a solubilidade e a permeabilidade. Um resíduo que foi identificado como responsável por interações indesejadas com transportadores hepáticos e pela indução de desgranulação de mastócitos, foi modificado através um grupo polietilenoglicol-trimetilamónio que não só eliminou estas atividades *off-target*, como também melhorou parâmetros farmacocinéticos, sem comprometer a afinidade para a PCSK9 [78]. Esta estratégia ilustra como ajustes seletivos em

regiões não críticas podem simultaneamente minimizar riscos de segurança e melhorar a biodisponibilidade oral [78].

Um aspeto determinante para a viabilidade oral do MK-0616 foi o recurso a promotores de permeabilidade intestinal. Nos estudos pré-clínicos já se tinha demonstrado que a administração com excipientes lipídicos podia conferir biodisponibilidade mensurável a análogos do MK-0616, atingindo em ratos cerca de 2,7%, enquanto formulações convencionais não mostraram absorção [78]. Nos ensaios clínicos, contudo, a formulação final avançou para comprimidos contendo caprato de sódio, um sal de ácido gordo que aumenta transitoriamente a permeabilidade intestinal através da abertura das *tight junctions* do epitélio, permitindo o transporte paracelular de macromoléculas. Esta abordagem revelou-se eficaz, assegurando exposições plasmáticas adequadas e reduções significativas do LDL-C em pacientes [64].

4.2- Farmacocinética:

O MK-0616 apresenta uma absorção oral rápida, com tempos relativamente céleres para atingir a concentração plasmática máxima, entre 1:30 horas e 2 horas [79]. Além disso, o tempo de semi-vida varia de forma acentuada, desde cerca de 35 horas nas doses mais baixas até aproximadamente 130 horas nas mais elevadas, sugerindo um perfil de eliminação de duas fases com uma fase inicial mais rápida e uma fase terminal mais prolongada [79] [84].

Tal como já referido, a formulação com potenciadores de permeabilidade revelou-se determinante para a biodisponibilidade oral. Este feito ficou evidente pelo facto de, na ausência destes compostos, uma dose de 200mg ter originado uma concentração máxima mais de cinco vezes inferior à obtida com a formulação otimizada, ainda que o impacto na AUC fosse menos marcado.

Além disso, o MK-0616 apresentou uma acumulação plasmática moderada, atingindo o estado estacionário em, aproximadamente, uma semana. Além do mais, demonstrou ter uma fase lenta de libertação do fármaco ligado ao alvo, revelando um perfil compatível com uma posologia de administração única diária [79].

Adicionalmente, também foi demonstrado que o fármaco deve ser administrado depois de um período de jejum de 8 horas, sendo que o utente também não deve ingerir comida ou beber durante meia hora após a toma [85].

Em síntese, o perfil farmacocinético do MK-0616 combina a absorção suficientemente rápida com um tempo de semi-vida compatível com administração diária, sendo que a biodisponibilidade baixa é compensada, na prática clínica, pelo uso de um promotor de permeabilidade e pela elevada afinidade do fármaco pelo alvo o que permite obter respostas consistentes com doses orais.

4.3- Ensaios clínicos

O primeiro ensaio clínico em humanos com o MK-0616 foi um estudo de fase I, randomizado, duplo-cego, monocêntrico, controlado por placebo e de dose única ascendente, conduzido em 60 voluntários saudáveis do sexo masculino, com idades compreendidas entre 18 e 50 anos [79]. Foram testadas seis doses diferentes, em cada dose participaram 12 voluntários, onde 9 ingeriram o fármaco e 3 estavam sob efeito placebo. Após a administração de doses únicas entre 10mg e 300mg (10, 35, 100, 200 e 300mg), observou-se uma redução superior a 90% na concentração plasmática da PCSK9 livre para todas as doses superiores a 35mg, sem ocorrência de eventos adversos graves, uma vez que o único efeito relatado foi uma erupção cutânea maculopapular num único indivíduo. Este ensaio clínico avaliou a segurança, a farmacocinética e os efeitos farmacodinâmicos deste inibidor oral da PCSK9, tendo demonstrado absorção rápida e um tempo de semi-vida variável de acordo com a dose, como mencionado anteriormente [79]. No que diz respeito à administração em conjunto com alimentos, nos voluntários que administravam o fármaco em condições de jejum, este alcançou exposições adequadas, contudo, nos grupos onde a administração era feita em conjunto com refeições de elevado teor lipídico, verificou-se uma redução significativa da AUC (diminuição de 67%) e da concentração máxima (diminuição de 75%), com atraso adicional no tempo que demorou a atingir a concentração máxima, traduzindo um efeito alimentar clinicamente relevante. Por contraste, refeições de baixo teor lipídico tiveram impacto mínimo sobre a biodisponibilidade [79].

Foi realizado um ensaio subsequente, também de fase I, randomizado, duplo-cego, monocêntrico, controlado por placebo e de doses múltiplas ascendentes, que avaliou a segurança, farmacocinética e farmacodinâmica do MK-0616 administrado oralmente durante 14 dias em adultos sob terapêutica estável com estatinas [79]. Participaram 40 indivíduos (27 homens e 13 mulheres inférteis, com idades entre os 19 e os 65 anos), que receberam 10mg ou 20mg por dia do fármaco (com caprato de sódio) ou placebo, em jejum ou 30 minutos após uma refeição. O MK-0616 foi rapidamente absorvido, com um tempo de semi-vida prolongado (178 a 244 h) e atingindo o estado estacionário ao fim de uma semana. Em jejum, reduziu mais de 90% da concentração da PCSK9 livre e entre 58% e 61% do LDL-C ao dia 14, enquanto a administração após refeição atenuou significativamente a absorção e o efeito terapêutico. O tratamento foi bem tolerado, sem reações adversas graves, sendo que os efeitos relacionados mais comuns foram refluxo gastroesofágico, boca seca, dispepsia, fome, tontura, insónia e rubor facial, todos leves e transitórios. Estes resultados confirmam a potência e segurança do MK-0616, validando o seu avanço para ensaios clínicos de fase II [79].

Posteriormente, foi realizado um ensaio de fase II randomizado, duplo-cego, multicêntrico e controlado por placebo, avaliou-se a eficácia e segurança do MK-0616 em adultos com

hipercolesterolemia, recrutando indivíduos com ou sem terapêutica coexistente com estatinas. O estudo decorreu em oito países com 380 participantes, com idades compreendidas entre os 18 e os 80 anos e concentrações de LDL-C entre 100 e 250mg/dL. Estavam incluídos utentes tanto com, como sem terapêutica com estatinas e/ou ezetimiba, desde que se apresentassem estáveis durante pelo menos 30 dias antes do inicio do ensaio [64]. Foram testadas quatro doses diárias (6, 12, 18 e 30mg), administradas por via oral durante 8 semanas. O *endpoint* primário deste ensaio consistiu na alteração do LDL-C face ao valor basal até à oitava semana, tendo sido demonstradas reduções claras e dependentes da dose: uma redução de 41,2% para 6mg, de 55,7% para 12mg, de 59,1% para 18mg e de 60,9% para 30mg, em comparação com placebo. A redução foi observada precocemente já no final da segunda semana, e manteve-se estável durante todo o período do estudo. Em termos de segurança, o MK-0616 foi geralmente bem tolerado, com taxas de efeitos adversos semelhantes às do grupo placebo, além das interrupções do tratamento pelas mesmas terem sido raras [64].

Atualmente, o MK-0616 encontra-se em ensaios clínicos de fase III, integrados no programa *CORALreef*, que no total prevê a participação de cerca de 17 000 participantes [86]. Este programa inclui três estudos principais, sendo o primeiro o *CORALreef Lipids*, desenhado para avaliar a eficácia na redução de LDL-C em utentes com hipercolesterolemia que já estão a ser medicados com outras opções terapêuticas; o *CORALreef HeFH*, direcionado especificamente a indivíduos com hipercolesterolemia familiar heterozigótica, patologia genética associada a valores mais elevados e persistentes de colesterol resultante de mutações em genes que regulam o metabolismo do colesterol e caracterizada pelo aumento do risco cardiovascular; e o CORALreef *Outcomes*, um estudo de grande escala destinado a determinar o impacto do fármaco na redução de eventos cardiovasculares. Os objetivos centrais passam por confirmar a durabilidade e consistência das reduções de LDL-C, explorar o benefício em diferentes populações e estabelecer de forma robusta o perfil benefício-risco a longo prazo [86]. Os dois primeiros estudos terminarão, previsivelmente, no corrente ano, já o CORALreef *Outcomes* estima-se que termine em 2029 [86].

4.4- Vantagens e Desvantagens

Neste contexto, o MK-0616 surge apresentando uma redução de até 60,9% de LDL-C em oito semanas, uma magnitude semelhante à observada nos inibidores da PCSK9 injetáveis (anticorpos monoclonais e inclisiran), mas numa formulação em comprimido de toma diária. A via oral representa uma vantagem clara em termos de adesão e aceitabilidade, sobretudo para pacientes que resistem a terapias injetáveis, podendo assim colmatar uma lacuna prática na gestão da dislipidemia [64].

No que diz respeito à variabilidade interindividual, até agora esta foi baixa na resposta farmacodinâmica. Nos ensaios de fase I e II, o MK-0616 demonstrou reduções consistentes nas concentrações plasmáticas da PCSK9 livre e LDL-C, entre participantes sem sinais de grande dispersão interindividual [64, 79]. O Enlicitide é um péptido macrocíclico que até agora não demonstra ser metabolizado pelas enzimas do citocromo P450, o que limita o impacto de polimorfismos genéticos nessas vias e reduz a probabilidade de interações com outros fármacos. Em contraste, estatinas e outros hipolipemiantes metabolizados por CYP3A4, CYP2C9 ou transportados por SLCO1B1/ABCG2 exibem maior variabilidade interindividual precisamente devido a essas diferenças genéticas [87].

Contudo, importa reconhecer limitações. Os dados disponíveis provêm de ensaios de curta duração, sem evidência ainda sobre redução de eventos cardiovasculares, durabilidade do efeito ou segurança em uso prolongado, aspetos que apenas os estudos de fase III em curso poderão esclarecer. Adicionalmente, o impacto real em termos de custo-efetividade e posicionamento terapêutico dependerá dos resultados desses estudos, do preço final de comercialização e da aceitação pelas entidades reguladoras. Ainda assim, o MK-0616 posiciona-se como uma alternativa altamente promissora, com potencial para combinar a eficácia dos inibidores da PCSK9 já existentes.

5- Conclusão

A inibição da PCSK9 consolidou-se como uma estratégia fundamental na redução do LDL-C e na prevenção de eventos cardiovasculares, abrindo caminho a terapias altamente eficazes para utentes com risco elevado. O desenvolvimento do MK-0616 representa um marco relevante nesta evolução, ao introduzir pela primeira vez uma formulação oral capaz de reproduzir o efeito destas terapias com um perfil farmacocinético favorável e uma administração mais conveniente.

Esta inovação surge como resposta a um dos principais desafios das terapias atuais, a necessidade de injeções periódicas e poderá contribuir de forma significativa para melhorar a adesão e o acesso ao tratamento. Para além do impacto clínico esperado, o MK-0616 reflete o avanço científico na superação de barreiras historicamente associadas à via oral.

Embora os resultados de longo prazo ainda dependam dos ensaios de fase III, o progresso alcançado até ao momento demonstra o potencial de transformar o paradigma do tratamento da dislipidemia, oferecendo aos profissionais de saúde e aos utentes uma alternativa eficaz, prática e promissora no controlo do risco cardiovascular.

Conclusão global

A realização do estágio curricular representou um marco fundamental no meu percurso académico e na minha formação enquanto futura farmacêutica. Ao longo dos meses em que estive inserida tanto no contexto hospitalar, como na farmácia comunitária, tive a oportunidade de viver experiências únicas que me permitiram integrar os conhecimentos teóricos que adquiri durante o curso com a prática profissional em cenários distintos, cada um com os seus desafios. A passagem pelo hospital, num contexto diferente e fora de Portugal, deu-me a oportunidade de ver de perto a complexidade da profissão neste ambiente clínico. O contacto com áreas como a preparação de manipulados ou a farmácia clínica mostrou-me a responsabilidade que está por trás de cada decisão e reforçou a importância da comunicação com outros profissionais de saúde. Foi uma aprendizagem essencial para perceber que o farmacêutico tem um papel central na segurança, eficácia e individualização da terapêutica, em diferentes países.

Na farmácia comunitária, pude estar em contacto direto com a população e perceber como o trabalho do farmacêutico se reflete no dia a dia das pessoas. Desde o aconselhamento em situações simples ao acompanhamento de casos mais exigentes, bem como a participação nos diferentes serviços que a farmácia oferece, fui reforçando a perceção do quanto o farmacêutico é importante para a educação em saúde, para a prevenção da doença e para o apoio contínuo à comunidade. Esta proximidade com os utentes fez-me compreender, de forma aprofundada, o impacto que esta profissão realmente tem.

De forma geral, o período de estágio permitiu-me adquirir competências práticas e adaptá-las a toda a vertente teórica que me foi ensinada, mas também desenvolver capacidades sociais fundamentais, como a empatia, a escuta e a clareza na comunicação. Além disso, proporcionou-me a oportunidade de refletir sobre temas atuais e inovadores na profissão, como a monitorização da pressão arterial ou o desenvolvimento de novas terapias.

Concluo este percurso com a certeza de que este estágio foi uma experiência edificante e decisiva na construção da minha identidade profissional e deu-me a confiança de estar mais preparada para enfrentar os desafios da carreira, mas também a consciência de que ser farmacêutico implica aprender e evoluir todos os dias.

Bibliografia

1. Shetty AP, Halemani K, Issac A, Thimmappa L, Shashidhara YN, Mathias E, et al. Effectiveness of the Application of Lanolin, Aloe Vera, and Peppermint on Nipple Pain and Nipple Trauma in Lactating Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Matern Child Health J. 2024;28(12):2013–25. doi: 10.1007/s10995-024-04006-1.
2. Moir J, Serra MP. The use of silver nitrate in wound management. Ann Ital Chir. 832012. p. 45–8.
3. Tafet GE, Nemeroff CB. Pharmacological Treatment of Anxiety Disorders: The Role of the HPA Axis. Front Psychiatry. 2020;11:443. doi: 10.3389/fpsyt.2020.00443.
4. Al-Majed AA, Bakheit AHH, Abdel Aziz HA, Alajmi FM, AlRabiah H. Propranolol. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol. 2017;42:287–338. doi: 10.1016/bs.podrm.2017.02.006.
5. Sönmez MG, Göğer YE, Ecer G, Atıcı A, Özkent MS, Öztürk A. Effects of urine alkalinization with sodium bicarbonate orally on lower urinary tract symptoms in female patients: a pilot study. Int Urogynecol J. 2018;29(7):1029–33. doi: 10.1007/s00192-017-3492-3.
6. Grønseth T, Ovchinnikov KV, Carlsen H, Benth J, Diep DB, von Unge M, et al. Lugol's solution and Gentian violet eradicate methicillin-resistant Staphylococcus aureus biofilm in skin wound infections. Int Wound J. 2023;20(1):120–30. doi: 10.1111/iwj.13846.
7. Lopalco A, Lopedota AA, Laquintana V, Denora N, Stella VJ. Boric Acid, a Lewis Acid With Unique and Unusual Properties: Formulation Implications. J Pharm Sci. 2020;109(8):2375–86. doi: 10.1016/j.xphs.2020.04.015.
8. Krawczyk S, Urbanska K, Biel N, Bielak MJ, Tarkowska A, Piekarski R, et al. Congenital Hyperinsulinaemic Hypoglycaemia-A Review and Case Presentation. J Clin Med. 2022;11(20). doi: 10.3390/jcm11206020.
9. Newman-Lindsay S, Lakshminrusimha S, Sankaran D. Diazoxide for Neonatal Hyperinsulinemic Hypoglycemia and Pulmonary Hypertension. Children (Basel). 2022;10(1). doi: 10.3390/children10010005.
10. Kalogeropoulou M-S, Couch H, Thankamony A, Beardsall K. Neonatal hyperinsulinism: a retrospective study of presentation and management in a tertiary neonatal intensive care unit in the UK. Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition. 2025;110(3):261. doi: 10.1136/archdischild-2024-327322.
11. Dominici S, Marescotti F, Sanmartin C, Macaluso M, Taglieri I, Venturi F, et al. Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. Foods. 2022;11(10):1486. doi: https://doi.org/10.3390/foods11101486.
12. World Health Oganization. WHO Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles. Geneva; 2014.
13. Kang JS, Lee MH. Overview of therapeutic drug monitoring. Korean J Intern Med. 2009;24(1):1–10. doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.
14. Matysik F. Therapeutic Drug Monitoring: Enhancing Drug Safety and Efficacy. Journal of Pharmacological Reports. 2024;8(3). doi: 10.35248/JPR.24.08.229.
15. Comissão Europeia. Vancomicina — Anexos I–III da Decisão de Execução da Comissão Bruxelas; 2017. Report No.: C(2017) 6511 final.
16. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. American Journal of Health-System Pharmacy. 2020;77(11):835–64. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
17. Klick. VancoCal, 2025. Disponível em: https://www.vancocalc.com [Acedido a 20/02/2025].
18. Tsutsuura M, Moriyama H, Kojima N, Mizukami Y, Tashiro S, Osa S, et al. The monitoring of vancomycin: a systematic review and meta-analyses of area under the concentration-time curve-

guided dosing and trough-guided dosing. BMC Infectious Diseases. 2021;21(1):153. doi: 10.1186/s12879-021-05858-6.
19. Fülöp F, Lázár Ls, Szakonyi Z, editors. Laboratory Investigations in Pharmaceutical Chemistry. Part 2. Szeged, Hungary: University of Szeged; 2015.
20. Identification reactions of ions and functional groups (2.3.1). European Pharmacopoeia,. 7th ed. 2010.
21. Glaser R, York A. Subcutaneous Testosterone Anastrozole Therapy in Men: Rationale, Dosing, and Levels on Therapy. International Journal of Pharmaceutical Compounding. 232019.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal. 2021;42(36):3599–726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
23. Nassar GN, Leslie SW. Physiology, Testosterone. 2023 [cited 01/06/2025]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, [cited 01/06/2025]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526128/.
24. Bayer. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Testoviron Depot. 2016.
25. Blazevich AJ, Giorgi A. Effect of testosterone administration and weight training on muscle architecture. Med Sci Sports Exerc. 2001;33(10):1688–93. doi: 10.1097/00005768-200110000-00012.
26. Kharaba ZJ, Buabeid MA, Ibrahim NA, Jirjees FJ, Obaidi HJA, Kaddaha A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal patients and the associated risks of cardiovascular events. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2020;129:110423. doi: https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110423.
27. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, Estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano, Diário da República. 1ªsérie ed. p. 6297 – 383.
28. Novartis. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Cosentyx. 2015.
29. Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro, Estabelece o regime de dispensa de medicamentos em proximidade, Diário da República. 1.ª série ed. p. 330–6.
30. Portaria n.º 106/2024/1, de 14 de março, Regulamenta o Decreto-Lei n.º 138/2023, de 29 de dezembro, Diário da República. 1.ªsérie ed.
31. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The Cytokine Mediated Molecular Pathophysiology of Psoriasis and Its Clinical Implications. International Journal of Molecular Sciences. 2021;22(23):12793. doi: https://doi.org/10.3390/ijms222312793.
32. TORRES T, HENRIQUE M, OLIVEIRA H, RODRIGUES M, FERREIRA P, MORAIS P, et al. Abordagem do Doente com Psoríase pela Medicina Geral e Familiar: Algoritmo de Referenciação e Gestão Partilhada com a Dermatologia. Acta Médica Portuguesa. 2021;34(10):682–9. doi: https://doi.org/10.20344/amp.13159.
33. Ezfy Lda. EZFY, 2025. Disponível em: https://www.ezfy.eu [Acedido a 26/07/2025].
34. Elia J. Transtorno de ansiedade generalizada em crianças e adolescentes, Manuais MSD edição para profissionais: Manual MSD; 2023 updated 2023/05. Disponível em: https://www.msdmanuals.com/pt/profissional/pediatria/transtornos-psiquiátricos-em-crianças-e-adolescentes/transtorno-de-ansiedade-generalizada-em-crianças-e-adolescentes [Acedido a 28/08/2025].
35. La Tempa A, Ferraiuolo G, Pranzetti B, Pruccoli J, Parmeggiani A. Passiflora Incarnata L. Herba in the Treatment of Anxiety Symptoms and Insomnia in Children and Adolescents with Feeding and Eating Disorders. Adolescents. 2025;5(2):24. doi: https://doi.org/10.3390/adolescents5020024.
36. Kaźmierczyk I BM, Kwaśna J, Załęska A, Lenart K, Górski M,. Passiflora incarnata as an Adjunctive Treatment for Anxiety and Sleep Disorders Qual Sport. 2024;35. doi: https://doi.org/10.12775/QS.2024.35.56361.

37. Campos VMS, Yabrude ATZ, Lima RDT, Wagner F, Oliva HNP. A Systematic Review of Neurobiological Mechanisms of Passiflora: Beyond GABA Modulation. BioChem. 2025;5(3):21. doi: https://doi.org/10.3390/biochem5030021.
38. Members* WC, Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Hypertension. 2025;82(10):e212–e316. doi: doi:10.1161/HYP.0000000000000249.
39. Netfarma. UAH – Unidades de apoio ao hipertenso nas farmácias, 2020. Disponível em: https://www.netfarma.pt/uah-unidades-de-apoio-ao-hipertenso-nas-farmacias/ [Acedido a 03/09/2025].
40. Fernández JR, Mojón A, Hermida RC. Chronotherapy of hypertension: advantages of 48-h ambulatory blood pressure monitoring assessments in MAPEC and Hygia Chronotherapy Trial. Chronobiology International. 2020;37(5):739–50. doi: 10.1080/07420528.2020.1771355.
41. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). European Heart Journal. 2024;45(38):3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.
42. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/hjh.0000000000003480.
43. World Health Oganization. Hypertension World Health Oganization; 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension [Acedido a 05/09/2025].
44. Ribeiro H, de Pinho R, Bronze L, Damião P, Martos Gonçalves F. Mission 70/26 Project: improving blood pressure control in Portugal. Blood Pressure. 2024;33(1):2296903. doi: 10.1080/08037051.2023.2296903.
45. Machado AP. Chegou a altura de abandonar a MAPA de 24 horas e adotar a de 48 horas para o diagnóstico de hipertensão e correta avaliação do risco cardiovascular. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2018;37(4):329–31. doi: 10.1016/j.repc.2018.03.007.
46. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. Journal of Hypertension. 2021;39(7):1293–302. doi: 10.1097/hjh.0000000000002843.
47. Sociedade Portuguesa da Hipertensão. Monitorização da Hipertensão Arterial: SPH; 2023. Disponível em: https://sphta.org.pt/monitorizacao-da-hipertensao-arterial/ [Acedido a 06/09/2025].
48. STRIDE-BP. Validated blood pressure monitors: STRIDE-BP - Scientific Collaboration; 2025. Disponível em: https://www.stridebp.org/bp-monitors/ [Acedido a 06/09/2025].
49. Faraci FM, Scheer FAJL. Hypertension: Causes and Consequences of Circadian Rhythms in Blood Pressure. Circulation Research. 2024;134(6):810–32. doi: doi:10.1161/CIRCRESAHA.124.323515.
50. Huart J, Persu A, Lengelé J-P, Krzesinski J-M, Jouret F, Stergiou GS. Pathophysiology of the Nondipping Blood Pressure Pattern. Hypertension. 2023;80(4):719–29. doi: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19996.
51. Unidade de Apoio ao Hipertenso. MAPA 48h: UAH; 2025. Disponível em: https://www.uah.pt/mapa48h.php [Acedido a 15/09/2025].

52. Roca Oporto FJ, Pérez García M, Martín Gómez MA. [Use of 48-hour ABPM in specialist care. Experience in our centre]. Hipertens Riesgo Vasc. 2022;39(1):8–13. doi: 10.1016/j.hipert.2021.09.001.
53. Kronish IM, Hughes C, Quispe K, Viera AJ. Implementing Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Primary Care Practice, 2020 updated May/Jun. 19–25]. Disponível em: https://www.aafp.org/pubs/fpm/issues/2020/0500/p19.html [Acedido a 03/10/2025].
54. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory Blood Pressure Thresholds for Diagnosis of Hypertension in Patients With and Without Type 2 Diabetes Based on Cardiovascular Outcomes. Chronobiology International. 2013;30(1-2):132–44. doi: 10.3109/07420528.2012.702584.
55. Picone DS, Stoneman E, Cremer A, Schultz MG, Otahal P, Hughes AD, et al. Sex Differences in Blood Pressure and Potential Implications for Cardiovascular Risk Management. Hypertension. 2023;80(2):316–24. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19693.
56. Hermida RC, Crespo JJ, Domínguez-Sardiña M, Otero A, Moyá A, Ríos MT, et al. Bedtime hypertension treatment improves cardiovascular risk reduction: the Hygia Chronotherapy Trial. European Heart Journal. 2019;41(48):4565–76. doi: 10.1093/eurheartj/ehz754.
57. Hermida RC, Ayala DE, Fontao MJ, Mojón A, Fernández JR. Ambulatory Blood Pressure Monitoring: Importance of Sampling Rate and Duration—48 Versus 24 Hours—on the Accurate Assessment of Cardiovascular Risk. Chronobiology International. 2013;30(1-2):55–67. doi: 10.3109/07420528.2012.701457.
58. Hermida Ramón C, Calvo C, Ayala Diana E, Fernández José R, Ruilope Luis M, López José E. Evaluation of the extent and duration of the "ABPM effect" in hypertensive patients. JACC. 2002;40(4):710–7. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02011-9.
59. Lee KP, Bo Y, Yip B, Tsoi K, Kwong J, Anastasia S, et al. REPRODUCIBILITY OF BLOOD PRESSURE VALUES AND DIPPING ON 24-H AMBULATORY BLOOD PRESSURE MEASUREMENT IN A CHINESE POPULATION. Journal of Hypertension. 2019;37. doi: 10.1097/01.hjh.0000572548.21973.a8.
60. O'Brien E, Kario K, Staessen JA, de la Sierra A, Ohkubo T. Patterns of ambulatory blood pressure: clinical relevance and application. J Clin Hypertens (Greenwich). 2018;20(7):1112–5. doi: 10.1111/jch.13277.
61. Staplin N, de la Sierra A, Ruilope LM, Emberson JR, Vinyoles E, Gorostidi M, et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure and mortality: an observational cohort study in 59 124 patients. The Lancet. 2023;401(10393):2041–50. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00733-X.
62. World Health Oganization. Cardiovascular diseases (CVDs), 2025. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds) [Acedido a 20/09/2025].
63. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). European Heart Journal. 2019;41(1):111–88. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
64. Ballantyne CM, Banka P, Mendez G, Garcia R, Rosenstock J, Rodgers A, et al. Phase 2b Randomized Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor MK-0616. JACC. 2023;81(16):1553–64. doi: doi:10.1016/j.jacc.2023.02.018.
65. Goldstein Joseph L, Brown Michael S. A Century of Cholesterol and Coronaries: From Plaques to Genes to Statins. Cell. 2015;161(1):161–72. doi: 10.1016/j.cell.2015.01.036.
66. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. European Heart Journal. 2017;38(32):2459–72. doi: 10.1093/eurheartj/ehx144.

67. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. New England Journal of Medicine. 2015;372(25):2387–97. doi: doi:10.1056/NEJMoa1410489.
68. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. New England Journal of Medicine. 2023;388(15):1353–64. doi: doi:10.1056/NEJMoa2215024.
69. Park SK, Hwang J-T, Choi H-K, Lee J. Regulatory mechanisms of hepatocyte PCSK9 expression: translating mechanistic insights into potential nutraceuticals. Chinese Medicine. 2025;20(1):121. doi: 10.1186/s13020-025-01178-y.
70. Hobbs HH, Cohen JC, Horton JD. PCSK9: From Nature's Loss to Patient's Gain. Circulation. 2024;149(3):171–3. doi: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064498.
71. Nicola Ferri GM. Emerging oral therapeutic strategies for inhibiting PCSK9. Atherosclerosis Plus. 2025;59:25–31. doi: https://doi.org/10.1016/j.athplu.2024.11.003.
72. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 2017;376(18):1713–22. doi: doi:10.1056/NEJMoa1615664.
73. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. New England Journal of Medicine. 2020;382(16):1507–19. doi: doi:10.1056/NEJMoa1912387.
74. Landmesser U, Makhmudova U. New Chapter in the PCSK9 Book: Oral Inhibition of PCSK9 Binding to the LDL Receptor With a Macrocyclic Peptide. Circulation. 2023;148(2):159–61. doi: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065407.
75. Stank A, Kokh DB, Fuller JC, Wade RC. Protein Binding Pocket Dynamics. Acc Chem Res. 2016;49(5):809–15. doi: 10.1021/acs.accounts.5b00516.
76. Suchowerska AK, Stokman G, Palmer JT, Coghlan PA, Pieterman EJ, Keijzer N, et al. A Novel, Orally Bioavailable, Small-Molecule Inhibitor of PCSK9 With Significant Cholesterol-Lowering Properties In Vivo. Journal of Lipid Research. 2022;63(11). doi: 10.1016/j.jlr.2022.100293.
77. MedChemExpress. Enlicitide chloride, 2025. Disponível em: https://www.medchemexpress.com/enlicitide-chloride.html?srsltid=AfmBOopUHUVs1J9SeO9J5u0ETY6N7Dz5GI9OfdEoyrH7QiJgWOvLd_ck [Acedido a 26/09/2025].
78. Iskandar SE, Bowers AA. mRNA Display Reaches for the Clinic with New PCSK9 Inhibitor. ACS Medicinal Chemistry Letters. 2022;13(9):1379–83. doi: 10.1021/acsmedchemlett.2c00319.
79. Johns DG, Campeau L-C, Banka P, Bautmans A, Bueters T, Bianchi E, et al. Orally Bioavailable Macrocyclic Peptide That Inhibits Binding of PCSK9 to the Low Density Lipoprotein Receptor. Circulation. 2023;148(2):144–58. doi: doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063372.
80. Ferreira LG, Dos Santos RN, Oliva G, Andricopulo AD. Molecular Docking and Structure-Based Drug Design Strategies. Molecules. 2015;20(7):13384–421. doi: https://doi.org/10.3390/molecules200713384.
81. Linker SM, Schellhaas C, Kamenik AS, Veldhuizen MM, Waibl F, Roth H-J, et al. Lessons for Oral Bioavailability: How Conformationally Flexible Cyclic Peptides Enter and Cross Lipid Membranes. Journal of Medicinal Chemistry. 2023;66(4):2773–88. doi: 10.1021/acs.jmedchem.2c01837.
82. Walensky LD, Bird GH. Hydrocarbon-Stapled Peptides: Principles, Practice, and Progress. Journal of Medicinal Chemistry. 2014;57(15):6275–88. doi: 10.1021/jm4011675.
83. Bauer D, Cornejo MA, Hoang TT, Lewis JS, Zeglis BM. Click Chemistry and Radiochemistry: An Update. Bioconjug Chem. 2023;34(11):1925–50. doi: 10.1021/acs.bioconjchem.3c00286.
84. Ratain MJ; Plunkett WK Jr. Principles of Pharmacokinetics. In: al. KDPRWRe, editor. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th ed. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
85. Tokgözoğlu L, Pirillo A, Catapano AL. Oral PCSK9 Inhibitors: Will They Work? Current Atherosclerosis Reports. 2025;27(1):53. doi: 10.1007/s11883-025-01299-7.

86. MERCK. Merck Initiates Phase 3 Clinical Program for Oral PCSK9 Inhibitor Candidate MK-0616, 2023. Disponível em: https://www.merck.com/news/merck-initiates-phase-3-clinical-program-for-oral-pcsk9-inhibitor-candidate-mk-0616/ [Acedido a 21/09/2025].
87. Lönnberg KI, Tornio A, Hirvensalo P, Keskitalo J, Mustaniemi AL, Kiiski JI, et al. Real-world pharmacogenetics of statin intolerance: effects of SLCO1B1, ABCG2 , and CYP2C9 variants. Pharmacogenet Genomics. 2023;33(7):153–60. doi: 10.1097/fpc.0000000000000504.

Anexos

Anexo 1. Imagem de Divulgação do Dia da Criança.

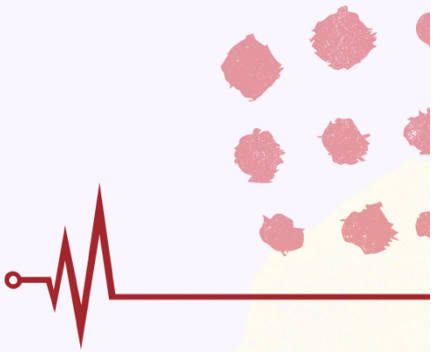


Anexo 2. Formação Interna no âmbito da Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial de 48 horas.



HIPERTENSÃO ARTERIAL[1]

Define-se hipertensão arterial quando os níveis de pressão ultrapassam valores a partir dos quais a intervenção, seja por mudanças no estilo de vida, ou por tratamento farmacológico, proporciona benefícios clínicos que superam os riscos da ausência de terapêutica.



CLASSIFICAÇÃO DA HIPERTENSÃO [2]

De acordo com as *guidelines* de 2024 da Sociedade Europeia de Cardiologia

Pressão arterial elevada

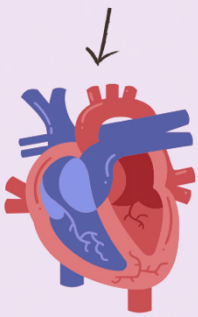
Consultório:
- Sistólica 120–139 mmHg ou Diastólica 70–89 mmHg

Medição domiciliar:
- Sistólica 120–134 mmHg ou Diastólica 70–84 mmHg

Monitorização ambulatória:
- Sistólica diurna 120–134 mmHg ou Diastólica diurna 70–84 mmHG

Normal

<120/80 mmHg



Hipertensão

Consultório:
- Sistólica ≥ 140 mmHg ou Diastólica ≥ 90 mmHg

Medição domiciliar:
- Sistólica ≥ 135 mmHg ou Diastólica ≥ 85 mmHg

Monitorização ambulatória:
- Sistólica diurna ≥ 135 mmHg ou Diastólica diurna ≥ 85 mmHg

MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS NO TRATAMENTO DE HIPERTENSÃO [2]



O controlo da hipertensão inicia-se habitualmente com mudanças no estilo de vida, nomeadamente:

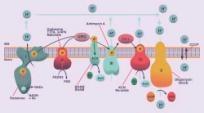
- Restrição do consumo de sal;
- Aumento da ingestão de potássio;
- Prática regular de exercício físico;
- Correção do excesso de peso;
- Hábitos alimentares equilibrados;
- Limitação do consumo de álcool;
- Cessão tabágica.

TERAPÊUTICAS FARMACOLÓGICAS [2]

Quando confirmado o diagnóstico de hipertensão, é recomendado associar a terapêutica medicamentosa às medidas de estilo de vida



Diuréticos

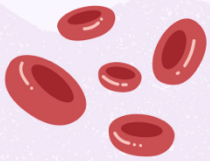


Inibidores da enzima de conversão da angiotensina II



Bloqueadores dos canais de cálcio

DIAGNÓSTICO [2]



O diagnóstico da hipertensão deve ser estabelecido com cautela, dado que os valores tensionais sofrem flutuações fisiológicas relevantes e, em muitos casos, a doença pode permanecer silenciosa durante muitos anos. Importa ainda distinguir aumentos de pressão arterial ocasionais de uma hipertensão persistente.
Mas então, qual será o melhor método de diagnóstico da hipertensão arterial?

MEDIÇÃO EM CONSULTÓRIO [2]

- Método clássico realizado por profissionais de saúde em contexto clínico, com equipamentos validados;
- O diagnóstico não deve nunca ser assumido com base numa única consulta, sendo que se aconselha a repetição das medições em dias distintos, além de que deve ser confirmado por métodos complementares;
- Esta abordagem apresenta várias limitações, nomeadamente o aparecimento de hipertensão de bata branca e hipertensão mascarada, bem como o facto de fatores circunstanciais podem afetar os resultados;
- Além disso, como só medimos a pressão naquele momento do dia, não temos acesso a registos de quando o doente dorme, isto impossibilita a avaliação do perfil circadiano da pressão arterial;

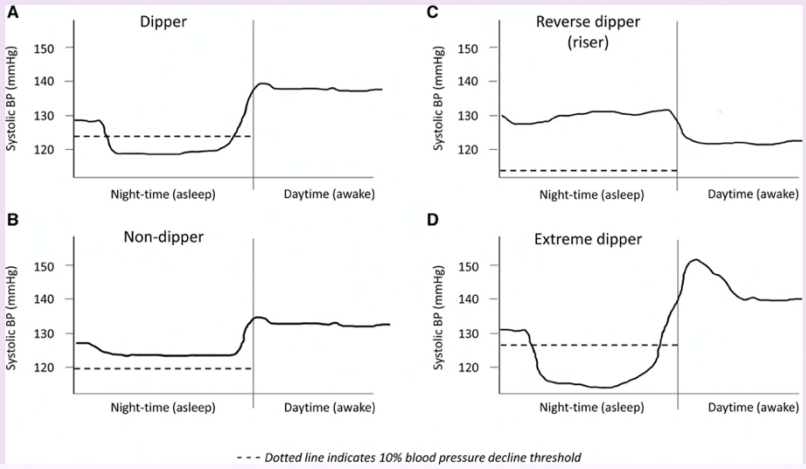
AUTOMEDIÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL [2]

- Avaliação da pressão arterial realizada pelo utente em ambiente domiciliar, recomendada como complemento do diagnóstico e no seguimento e ajuste terapêutico;
- São aconselhadas duas medições consecutivas de manhã antes da toma de medicação e duas medições à noite, de três a sete dias consecutivos.
- Temos a vantagem de conseguir identificar fenómenos de hipertensão de bata branca e hipertensão mascarada;
- Contudo, ausência de registos durante o sono impossibilita a caracterização do padrão circadiano da pressão arterial;
- A qualidade dos resultados depende da correta utilização do dispositivo, o que nem sempre é assegurado pelo utente.

MONITORIZAÇÃO AMBULATÓRIA DA PRESSÃO ARTERIAL DE 24 HORAS (MAPA 24H) [2]

- É considerado atualmente o método de referência para o diagnóstico de hipertensão arterial, uma vez que permite uma avaliação contínua e detalhada da pressão ao longo de 24 horas;
- O exame baseia-se na utilização de um dispositivo portátil automático que o utente transporta durante um dia, o qual realiza leituras automáticas da pressão em intervalos de 15 a 30 minutos durante o dia e a cada 30 a 60 minutos durante a noite, sendo possível obter um registo mais abrangente e representativo do que os outros dois referidos anteriormente;
- Para que o exame seja considerado válido, é ainda necessário que pelo menos 70% das medições previstas sejam registadas com sucesso, assegurando a qualidade e a representatividade do resultado;

PORQUE É QUE A PRESSÃO ARTERIAL DURANTE O SONO É IMPORTANTE? [3]



MAPA 24H [2]

- A MAPA 24h permite ainda identificar de forma fiável casos de hipertensão de bata branca e situações de hipertensão mascarada;
- Não está isento de limitações: o uso contínuo do dispositivo pode gerar desconforto, prejudicar o sono e reduzir a adesão à sua realização;
- Por abranger apenas um dia de registo, não capta a variabilidade interdiária da pressão arterial, além de que questões como o custo e a disponibilidade, ainda que progressivamente menores, continuam a ser condicionantes em alguns contextos.

MONITORIZAÇÃO AMBULATÓRIA DA PRESSÃO ARTERIAL DE 48 HORAS (MAPA 48H) – COMO SE FAZ? [4]

- Segue o mesmo principio da MAPA 24h, mas prolonga-se por dois dias, também recorrendo a dispositivos oscilométricos validados e a um software dedicado à sua análise;
- As medições são feitas de hora a hora, o que reduz o desconforto do paciente e minimiza os despertares noturnos;
- Para que seja considerado válido, é exigido que pelo menos 70% das medições programadas sejam obtidas;
- Não deve ter uma duração inferior 42 horas. A ausência de 20% ou mais das medições previstas durante sono ou 30% ou mais no período diurno compromete a validade do registo.

MAPA 48H [4]

Neste método, para diagnóstico correto da hipertensão arterial, a pressão arterial sistólica média durante o sono é o parâmetro central a considerar

Condições associadas	Grupo	Sistólica (sono)	Ou Perfil tensional
Sem condições associadas	Homens	≥120 mmHg	Perfil não dipper/riser
Sem condições associadas	Mulheres	≥110 mmHg	Perfil não dipper/riser
Com diabetes, doença renal crónica ou evento cardiovascular prévio	Homens e Mulheres	≥105 mmHg	Perfil não dipper/riser

MAPA 48H – COMO DIFERE DOS ANTERIORES? [5]

- Em registos realizados em dias consecutivos, as medições do primeiro dia tendem a ser superiores às do segundo, sobretudo nas primeiras horas em que o utente está acordado;
- Como resultado, a classificação do perfil circadiano pode oscilar: no primeiro dia, a maior discrepância entre os valores de vigília e de sono favorece a interpretação de padrão *dipper*, enquanto no segundo dia, com menor elevação diurna, essa diferença é atenuada e o indivíduo passa a ser classificado como não *dipper*;
- Assim, cerca de um terço dos avaliados mudam de dipper para não *dipper* entre as duas observações, demonstrando a falta de reprodutibilidade do MAPA 24.

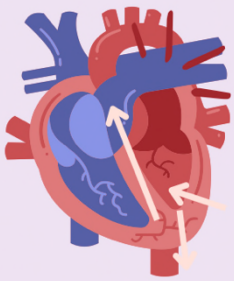
MAPA 48H – COMO DIFERE DOS ANTERIORES? [5]

- A MAPA 48h tem softwares que têm em consideração as características individuais como sexo, idade, doenças e fatores de risco;
- É através da combinação do perfil da tensão dos fatores individuais que o sistema gera estimativas de risco cardiovascular;
- Temos ainda a vantagem de a MAPA ter a capacidade de identificar fenómenos de hipotensão;
- Além de que tal como o MAPA 24h, o registo de 48 horas mantém a capacidade de identificar fenómenos de hipertensão mascarada e de hipertensão de bata branca.

MAPA 48H – DESVANTAGENS

- O uso contínuo do dispositivo durante dois dias pode ser fonte de maior incomodo para o utente, e até comprometer a adesão ao mesmo;
- A sua realização implicar um custo superior e uma menor disponibilização nos serviços de saúde;
- É ainda de salientar que as recomendações atuais continuam a realçar a MAPA de 24 horas como a metodologia padrão, não existindo até ao momento limiares de diagnóstico formalmente validados para os registos de 48 horas, o que limita a sua integração nas *guidelines*.

CONCLUSÃO



A evidencia científica tem sublinhado que a extensão do período de monitorização contribuiu para uma maior reprodutibilidade dos parâmetros obtidos, atenuando a influencia de fatores como a ansiedade de primeiro dia e alterações do sono.
Esta maior estabilidade traduz-se em ganhos relevantes no que diz respeito não só ao diagnóstico, mas também, e de forma igualmente importante, ao prognóstico, reforçando a ideia de que a MAPA 48h representa uma evolução coerente e clinicamente justificada para o diagnostico da hipertensão arterial.

OBRIGADA



BIBLIOGRAFIA

[1] Mancia G, Kreutz R, Brunström M, Burnier M, Grassi G, Januszewicz A, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). J Hypertens. 2023;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/hjh.0000000000003480.

[2] McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO). European Heart Journal. 2024;45(38):3912–4018. doi: 10.1093/eurheartj/ehae178.

[3] Huart J, Persu A, Lengelé J-P, Krzesinski J-M, Jouret F, Stergiou GS. Pathophysiology of the Nondipping Blood Pressure Pattern. Hypertension. 2023;80(4):719–29. doi: doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.19996.

[4] Unidade de Apoio ao Hipertenso. MAPA 48h: UAH; 2025. Disponível em: https://www.uah.pt/mapa48h.php [Acedido a 15/09/2025].

[5] Machado AP. Chegou a altura de abandonar a MAPA de 24 horas e adotar a de 48 horas para o diagnóstico de hipertensão e correta avaliação do risco cardiovascular. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2018;37(4):329–31. doi: 10.1016/j.repc.2018.03.007.

Anexo 3. Formações realizadas durante o estágio

Mês	Tema	Duração
Junho	Formação Tilman	30 mins
Junho	Formação Bioderma – Protetores Solares	30 mins
Junho	Formação Kneipp	20 mins
Julho	Formação Sensilis	1h30min
Julho	Formação Sifarma	3 horas
Agosto	Formação Bepanthene	20 mins
Agosto	Formação Canesten	20 mins

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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