



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Andreia Silva Teixeira

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Andreia Silva Teixeira

Farmácia Sousa

(21 de janeiro a 8 de maio + 7 a 18 de julho)

Hospital CUF Porto

(12 de maio a 4 de julho)

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Helena Ataíde Saraiva
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Pedro Miguel Ferreira Almeida
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Daniela Valente Casimiro

Novembro 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, 20 de novembro de 2025

Andreia Silva Teixeira

Resumo

A conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto inclui um estágio curricular com duração de seis meses, destinado à aplicação prática das competências técnicas e científicas desenvolvidas ao longo do curso. Este relatório reflete o percurso realizado nesse contexto, integrando a minha experiência na Farmácia Sousa e no Hospital CUF Porto. A experiência obtida nestes locais permitiu-me observar diferentes perspetivas da atividade farmacêutica e consolidar aprendizagens para a futura prática profissional.

O relatório encontra-se organizado em duas partes distintas. A primeira descreve as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular, tanto em farmácia comunitária, como em farmácia hospitalar. A segunda parte é dedicada aos dois temas de desenvolvimento científico.

A Parte 1 inicia-se com uma contextualização geral que inclui as características sociogeográficas das instituições onde decorreram os estágios, bem como a apresentação dos recursos humanos e dos serviços disponibilizados. Segue-se um cronograma das atividades desempenhadas e, por fim, a descrição detalhada de três atividades selecionadas em cada local de estágio. No estágio em farmácia comunitária, foram abordados temas relevantes para um aconselhamento farmacêutico mais informado e de maior qualidade, nomeadamente a utilização de isoflavonas de soja no alívio dos sintomas associados à menopausa, a segurança do uso de benzodiazepinas durante a gravidez e o papel do atogepant na profilaxia da enxaqueca. No estágio em farmácia hospitalar, desenvolvi uma sessão formativa dirigida à equipa de farmacêuticos sobre hemodiafiltração, em resposta à chegada de um novo equipamento ao hospital. Elaborei ainda uma atividade dedicada às interações medicamentosas do tamoxifeno e por último, abordei o uso off-label da mitomicina C na trabeculectomia.

A Parte 2 do relatório reúne dois temas de desenvolvimento que surgiram de questões identificadas ao longo dos estágios em farmácia hospitalar e comunitária. No tema 1, aprofundi o papel do lecanemab no tratamento da doença de Alzheimer em fase inicial, nomeadamente a fisiopatologia, o tratamento atual da doença, a imunoterapia direcionada à patologia β -amiloide, assim como a farmacocinética, eficácia e a segurança do lecanemab. No tema 2 explorei o tratamento e a profilaxia farmacológica do herpes zoster, abordando a patogénese e a evolução clínica da infeção pelo vírus varicela-zoster, os antivirais, analgésicos e os adjuvantes terapêuticos utilizados, assim como o papel da vacinação na prevenção da doença e das suas complicações.

Em suma, este relatório reflete o percurso desenvolvido no estágio curricular, descrevendo as atividades em que estive envolvida, os conhecimentos que daí advieram e de que forma estes contribuíram para o meu crescimento enquanto futura farmacêutica.

Agradecimentos

E num instante chegou o fim de 5 anos repletos de emoções, conquistas e boas recordações. A ingressão no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi o começo de um percurso marcado por aprendizagens e desafios, que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional. Assim, expresso o meu sincero agradecimento a todos os que tornaram este momento possível, o qual representa o início de uma nova etapa.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, aos docentes e não docentes, pelos 5 anos de partilha, aprendizagem e oportunidades proporcionadas, que contribuíram para um percurso mais enriquecedor.

À Professora Doutora Lucília Saraiva, pela orientação, disponibilidade e dedicação prestada durante todo este período.

À Doutora Daniela Casimiro e à equipa da Farmácia Sousa pelo apoio incansável, pela formação concedida e pela boa disposição que marcaram os 4 meses que lá passei.

Ao Doutor Pedro Almeida e a toda a equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Porto pela experiência e conhecimentos transmitidos, que permitiram alargar a minha perspetiva quanto às possibilidades da profissão farmacêutica.

A todos os meus amigos que me acompanharam durante esta etapa, deixo o meu profundo agradecimento por toda a força que me deram. Ao Viva à Ucrânia por estarem ao meu lado todos os dias destes 5 anos, por todas as gargalhadas e desafios que partilhamos e por tornarem esta jornada tão gratificante, feliz e repleta de bons momentos.

Ao meu namorado, pelo apoio incondicional e incentivo constante. Por acreditar em mim e estar sempre presente em cada etapa deste percurso.

À minha família, em especial aos meus pais, obrigada pelo carinho, encorajamento e por toda a confiança depositada em mim.

A todos que cruzaram o meu caminho, um enorme obrigada!

Índice geral

Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Figuras	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e sua explicação.....	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Isoflavonas de soja no alívio dos sintomas associados à menopausa	4
Atividade 2: Segurança do uso de benzodiazepinas durante a gravidez	6
Atividade 3: Atogepant na profilaxia da enxaqueca	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar.....	11
1. Contextualização do estágio curricular	11
2. Cronograma e sua explicação.....	12
3. Exemplo de atividades desenvolvidas.....	14
Atividade 1: Hemodiafiltração – Formação interna	14
Atividade 2: Interações medicamentosas do tamoxifeno	16
Atividade 3: Uso off-label de mitomicina C na trabeculectomia	18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – Lecanemab no tratamento da doença de Alzheimer	21
1. Enquadramento geral.....	21
2. Doença de Alzheimer	21
2.1 Etiologia, epidemiologia e fisiopatologia	21

2.2 Tratamento.....	23
3. Imunoterapia direcionada à patologia β A.....	24
4. Lecanemab	25
4.1 Indicação terapêutica	25
4.2 Mecanismo de ação	25
4.3 Farmacocinética	25
4.4 Eficácia.....	26
4.5 Perfil de segurança	29
5. Conclusão	30
Tema 2 – Tratamento e profilaxia farmacológica do herpes zoster	30
1. Enquadramento geral.....	30
2. Vírus varicela-zoster: patogénese e transmissão.....	31
3. Herpes Zoster	32
3.1 Fisiopatologia	32
3.2 Complicações.....	32
4. Tratamento do herpes zoster.....	33
4.1 Antivíricos.....	33
4.2 Analgésicos.....	36
4.3 Fármacos adjuvantes.....	36
5. Vacinação	37
5.1 Vacina viva atenuada - Zostavax	37
5.2 Vacina recombinante inativada - Shingrix.....	38
6. Conclusão	41
Conclusão global	42
Bibliografia	43
Anexos.....	54

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Comunitária.	2
Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Hospitalar. 12	
Tabela 3 - Esquemas terapêuticos habitualmente utilizados no tratamento do herpes zoster (81).	35
Tabela 4 - Comparação das características das vacinas disponíveis contra o herpes zoster (82)...	39

Índice de Figuras

Figura 1 - Mecanismo de ação das benzodiazepinas. Adaptado de (11).	7
Figura 2 - Mecanismo de ação do tamoxifeno. Retirado de (34).	17
Figura 3 - Representação esquemática das diferentes formas do péptido β A. Adaptado de (63)..	25
Figura 4 - Eficácia do lecanemab na progressão da doença de Alzheimer nos estudos Clarity AD e extensão a longo prazo. Retirado de (74).	28
Figura 5 - Mecanismo de ação dos fármacos valaciclovir (VACV), aciclovir (ACV), famciclovir (FAM) e penciclovir (PCV). Retirado de (82)	35
Figura 6 - Mecanismo de ação da brivudina (BVDU). Retirado de (82)	36

Índice de Anexos

Anexo 1 - Folheto informativo sobre exercício físico e doenças cardiovasculares.	54
Anexo 2 - Hemodiafiltração no Contexto da Farmácia Hospitalar (PDF, 22 páginas)	55

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

4OH-TAM: 4-hidroxitamoxifeno

βA: β-amiloide

ACh: Acetilcolina

ADNI: Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer

ApoE: Apolipoproteína E

APP: Proteína Precursora de Amiloide

ARIA: Anormalidades de Imagem Relacionadas a Amiloide

CCL: Comprometimento Cognitivo Leve

CDR-SB: Classificação Clínica da Demência – Soma dos Domínios

CGRP: Péptido relacionado ao gene da calcitonina

CYP: Citocromo

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

FDA: Administração de Alimentos e Medicamentos

FSH: Hormona folículo-estimulante

GABA: Ácido γ-aminobutírico

HSV: Herpes simplex

MAPA: Medição Ambulatória da Pressão Arterial

MMC: Mitomicina C

NDM-TAM: N-desmetiltamoxifeno

NMDA: Recetor N-metil-D-aspartato

PET: Tomografia por Emissão de Positrões

PIM: Preparação Individualizada da Medicação

RE: Recetores de estrogénio

SERMs: Moduladores Seletivos dos Recetores de Estrogénios

SNC: Sistema Nervoso Central

SULTs: Sulfotransferases

UGTs: Glucuronosiltransferases

VZV: Vírus varicela-zoster

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

Com o culminar do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, tive a oportunidade de realizar o meu estágio curricular na Farmácia Sousa, em Santa Maria da Feira, que teve início no dia 21 de janeiro e terminou a 18 julho de 2025.

A Farmácia Sousa está localizada na Avenida Dr. Francisco Sá Carneiro, uma zona de fácil acesso e significativa densidade populacional. Encontra-se rodeada por diversos estabelecimentos comerciais, o que promove um constante fluxo de pessoas ao longo do dia e que se reflete na grande afluência à farmácia. Esta atende a um número considerável de utentes com idade avançada, muitos dos quais frequentam a farmácia regularmente. No entanto, tendo em conta o seu posicionamento e a proximidade ao Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga também recebe utentes pontuais ou que necessitam de medicamentos prescritos em contexto de urgência hospitalar.

Atualmente, além da dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, os utentes da Farmácia Sousa podem beneficiar de um aconselhamento sobre diversos produtos de saúde como suplementos alimentares, produtos de dermocosmética, artigos de puericultura, produtos veterinários, entre outros, garantindo um acompanhamento completo e adequado às suas necessidades. Adicionalmente, dispõe de diversos serviços de saúde, nomeadamente a determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como a determinação da glicémia, colesterol total, triglicerídeos, ácido úrico, análise à urina e a medição da pressão arterial recorrendo ao método convencional e à Medição Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) de 48 horas. Para além disso, disponibiliza consultas de podologia e nutrição e assegura a administração de injetáveis e vacinas. A farmácia encontra-se em funcionamento de segunda a domingo das 9h às 23h e, periodicamente, em alternância com outras duas farmácias de Santa Maria da Feira, realiza um serviço de atendimento de 24 horas. Conta com a colaboração de vários profissionais de saúde, cinco farmacêuticos, quatro técnicos de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia. O sistema informático utilizado é o 4DigitalCare®.

Durante estes 4 meses, integrei uma equipa dinâmica e colaborativa, onde tive a oportunidade de desenvolver várias atividades. O meu estágio foi monitorizado pela Dra. Daniela Casimiro, Diretora Técnica e proprietária da Farmácia Sousa, contudo, é essencial reconhecer a notável disponibilidade e apoio de toda a equipa.

2. Cronograma e sua explicação

Durante o estágio curricular tive a oportunidade de elaborar diversas atividades associadas à prática farmacêutica e adquirir competências referentes ao papel do farmacêutico comunitário, através de formações. As atividades desenvolvidas encontram-se detalhadas no cronograma apresentado na **tabela 1**.

Tabela 1 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Comunitária.

Atividades realizadas	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Julho
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde	x	x	x	x	x	x
Receção e conferência de encomendas	x	x	x	x	x	x
Controlo dos prazos de validade e stocks		x	x	x	x	x
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		x	x	x	x	x
Observação do processamento de receituário e faturação	x	x				
Atendimento		x	x	x	x	x
Preparação da recolha Valormed		x	x	x	x	x
Preparação Individualizada da Medicação (PIM)						x
Avaliação do risco cardiovascular						x
Formações	x	x	x	x	x	

O início do estágio decorreu essencialmente com funções de *backoffice*, desde a introdução à receção e conferência de encomendas, bem como ao armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde. Nesta última atividade foram seguidos os princípios “first-expired, first out” e “first-in, first-out”, os quais defendem que aquando da chegada de novos produtos estes devem ser organizados atrás dos que já estavam adquiridos, de acordo com a data de validade, de modo a garantir uma rotação eficiente e segurança no armazenamento. Além disso, verifiquei o prazo de validade e stocks dos vários produtos, que é essencial para assegurar que os utentes adquirem produtos seguros e de qualidade. Estas tarefas permitiram-me familiarizar com a estrutura e organização da Farmácia Sousa, conhecer os produtos com maior rotatividade e observar o ciclo de vida do medicamento, uma vez que contactei com várias empresas de distribuição farmacêutica. Embora não haja relação direta com o utente, estas funções são indispensáveis para manter uma boa gestão do stock e permitir o correto funcionamento da farmácia.

Posteriormente, iniciei o contacto com os utentes através da determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos. A medição da pressão arterial é efetuada com recurso a um tensiómetro

digital, no entanto a Farmácia Sousa disponibiliza também o serviço de MAPA 48 horas, o qual após acompanhar a aplicação do dispositivo e o registo dos dados requeridos, realizei de forma autónoma. Ao longo do estágio, efetuei a medição de glicémia, colesterol, triglicérideos e ácido úrico e realizei testes de urina, recorrendo às tiras reativas, para diagnosticar infeções urinárias.

O atendimento ao público começou pela observação dos colegas, seguido de um período de atendimento com supervisão. Estas etapas permitiram-me obter conhecimentos sobre os processos relacionados com receitas materializadas, desmaterializadas ou manuais, bem como com os diferentes regimes de comparticipação. Aquando do atendimento autónomo, toda a equipa mostrou-se disponível para me auxiliar sempre que necessário. Deparei-me com uma variedade de casos, que me permitiu analisar prescrições médicas, validá-las e proceder à dispensa dos medicamentos indicados. Além disso, em determinadas situações pude realizar intervenções farmacológicas, através do aconselhamento de medicamentos não sujeitos a receita médica e medidas não farmacológicas, recomendando suplementos alimentares, produtos cosméticos ou alterações no estilo de vida. O atendimento exige do farmacêutico um pensamento crítico em relação à adequação da terapêutica para cada utente e possíveis interações medicamentosas, assim como uma orientação clara do utente, de modo a garantir o uso correto e seguro dos medicamentos.

No último mês do estágio, em julho, pude executar uma PIM, o que permitiu compreender na prática a relevância desta intervenção na farmácia comunitária. A PIM consiste num serviço farmacêutico para promover a adesão terapêutica e reduzir riscos associados ao uso dos medicamentos, especialmente em utentes polimedicados ou com dificuldades na gestão da sua terapêutica. Além de organizar de forma segura a administração dos fármacos, a PIM possibilita o acompanhamento contínuo do tratamento, reforçando a relação de confiança entre o farmacêutico e o utente. Adicionalmente, participei na realização de um rastreio cardiovascular, sendo responsável pela sua execução. Este incluiu a avaliação da pressão arterial, medição de colesterol e triglicérideos, determinação do índice de massa corporal, aconselhamento sobre hábitos de vida saudáveis, orientação quanto aos fatores de risco cardiovascular e análise da tabela SCORE 2. No **Anexo 1** encontra-se o folheto informativo que elaborei para a promoção do rastreio em parceria com o Honest Fitness Studio, com o objetivo de alcançar um maior número de pessoas.

A formação contínua é fundamental na profissão farmacêutica, dado que a ciência e, em particular a indústria farmacêutica estão em constante evolução. Durante o estágio, tive a oportunidade de participar em diversas ações formativas, que me permitiram adquirir conhecimentos sobre novos produtos de saúde, tecnologias associadas e as condições clínicas para as quais são indicados. Estas formações contribuem para oferecer um atendimento mais confiante, completo e seguro aos utentes.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Isoflavonas de soja no alívio dos sintomas associados à menopausa

Contextualização:

Estima-se que nove em cada dez mulheres revelam sintomas associados à menopausa, sendo que cerca de 60% vivenciam estes sintomas por mais de um ano. Numa fase inicial, os mais referidos são a irregularidade menstrual, sintomas vasomotores, alterações de humor e distúrbios de sono e posteriormente, sintomas genitais, nomeadamente a secura vaginal e a diminuição da libido, o que pode influenciar a saúde mental e a qualidade de vida da mulher. Além disso, a menopausa está associada a um maior risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares, neuro-cognitivas e osteoporose (1). Durante o meu estágio na Farmácia Sousa deparei-me com um pedido específico de um suplemento para a menopausa contendo isoflavonas de soja. Deste modo, esta atividade tem como objetivo avaliar o impacto desta suplementação no alívio dos sintomas menstruais.

Desenvolvimento:

A menopausa é um processo biológico natural que ocorre devido à cessação da atividade dos ovários e à redução da síntese de hormonas, nomeadamente o estrogénio e a progesterona, levando à perda irreversível da fertilidade (2). O diagnóstico é realizado retrospectivamente, sendo estabelecido após um período contínuo de amenorreia de 1 ano (1,3). No processo inicial da transição para a menopausa, ocorre uma redução na produção de inibinas B e A, na fase folicular e na fase lútea, respetivamente, sendo estas responsáveis pela inibição da secreção da hormona folículo-estimulante (FSH). Como resultado, na menopausa temos um aumento dos níveis da FSH, especialmente na fase folicular. Assim, a maturação folicular ocorre de uma forma mais acelerada e pode causar o fenómeno "luteal-out-of-phase", que consiste na libertação de um novo folículo antes de terminar o ciclo anterior. Além disso, a hormona anti-müllerian, produzida pelos folículos em crescimento, reflete a reserva ovárica e tende a diminuir com a idade, funcionando como um indicador do envelhecimento reprodutivo (2).

As isoflavonas são compostos não esteroides pertencentes ao grupo dos fitoestrogénios, com origem em diversas leguminosas, nomeadamente a soja e o trevo vermelho. Englobam compostos como a genisteína, a daidzeína e a gliciteína que atuam como moduladores seletivos dos recetores de estrogénios (SERMs)(4). Os recetores de estrogénio (RE) estão divididos em dois tipos: os RE α , predominantes na mama e no útero e os RE β , mais abundantes no osso, sistema cardiovascular, cérebro e trato urogenital. As isoflavonas demonstram maior afinidade para os RE β ,

estabelecendo uma ligação fraca com os RE α , ao contrário dos estrogénios endógenos, que apresentam afinidade semelhante para ambos os recetores(3,5). Esta seletividade é benéfica, uma vez que não serão necessárias doses muito elevadas de isoflavonas, o que reduz o risco de indução da proliferação celular e, consequentemente, o desenvolvimento de neoplasia mamária (3). A degradação da genisteína e da daidzeína pelas bactérias intestinais resulta na formação do equol, que é um composto com uma estrutura análoga à dos estrogénios (4). Tal como as isoflavonas, o equol é mais seletivo para os RE β , no entanto possui uma atividade estrogénica maior. Desta forma, estudos indicam que em mulheres incapazes de produzir equol, os benefícios da daidzeína no controlo dos sintomas podem ser reduzidos, mesmo quando o seu consumo é adequado (4,5).

Geralmente, os sintomas vasomotores constituem uma das primeiras manifestações da menopausa. Um estudo refere que a suplementação com isoflavonas, em doses diárias de 60 mg, reduziu a frequência e intensidade destes sintomas em cerca de 57%. Por outro lado, uma revisão sistemática e meta-análise, de ensaios clínicos randomizados, aponta que a redução dos sintomas vasomotores pode estar dependente da capacidade da mulher metabolizar o equol. Além disso, indica que a diminuição dos recetores de estradiol durante a menopausa também são um fator que condiciona a eficácia das isoflavonas. Um estudo de Washburn et al. verificou que o fracionamento da dose de isoflavonas de soja em duas administrações diárias resultou numa maior atenuação das ondas de calor do que a toma única, sugerindo que níveis plasmáticos constantes aumentam a eficácia (5).

Outra alteração associada à menopausa é a diminuição da densidade mineral óssea, uma condição que pode evoluir para osteoporose. A coluna vertebral possui maior sensibilidade às isoflavonas por ser maioritariamente constituída por osso trabecular, que apresenta maior expressão de RE β comparativamente com o osso cortical, predominante no quadril. Uma meta-análise demonstrou que a suplementação com doses superiores a 90 mg/dia de isoflavonas reduz a perda de densidade mineral óssea na coluna vertebral (5,6).

No trato urogenital, a suplementação com isoflavonas isoladamente não evidenciou efeito significativo tanto na incontinência urinária, como na secura vaginal (6).

A diminuição dos estrogénios na menopausa favorece alterações lipídicas e disfunção endotelial, aumentando o risco cardiovascular. As isoflavonas possuem pouca relevância na prevenção de doenças cardiovasculares, estando os principais benefícios associados ao consumo da própria soja, que apresenta baixo teor de gorduras saturadas (6).

Conclusão:

A suplementação com isoflavonas de soja pode contribuir para a redução dos sintomas vasomotores da menopausa e auxiliar na preservação da densidade mineral óssea, embora os

efeitos sobre o trato urogenital e a saúde cardiovascular sejam menos evidentes. No entanto, devido à variabilidade individual e às limitações dos estudos existentes, são necessárias mais investigações para confirmar a sua eficácia e segurança.

Atividade 2: Segurança do uso de benzodiazepinas durante a gravidez

Contextualização:

A gestação é um período marcado por mudanças físicas e emocionais, frequentemente associado ao surgimento de ansiedade, distúrbios do sono e transtornos psiquiátricos. Tais sintomas, muitas vezes provém de dor, refluxo gastroesofágico, atividade fetal e alterações hormonais. Estima-se que 20% das mulheres durante a gravidez enfrentam algum transtorno de ansiedade, e aproximadamente 75% relatam dificuldade em dormir no terceiro trimestre (7). Deste modo, fármacos como as benzodiazepinas são comumente prescritos com a finalidade de aliviar estes sintomas (8). Durante o meu estágio em farmácia comunitária fui confrontada com uma prescrição de lorazepam, uma benzodiazepina de média duração de ação, na dosagem 1 mg, destinada ao tratamento da ansiedade de uma grávida. Neste sentido, esta atividade visa analisar a segurança destes fármacos durante a gestação.

Desenvolvimento:

As benzodiazepinas são fármacos ansiolíticos, hipnóticos, relaxantes musculares e anticonvulsivantes (9), que atuam no recetor do ácido γ -aminobutírico (GABA), composto por cinco subunidades transmembranares (duas alfa, duas beta e uma gama). O neurotransmissor inibitório GABA liga-se entre as subunidades alfa e beta, enquanto as benzodiazepinas ligam-se entre as subunidades alfa e gama (10). A ativação deste recetor por estes fármacos induz uma mudança conformacional que facilita a entrada de iões cloro no neurónio, promovendo a sua hiperpolarização e, consequentemente, inibição do sistema nervoso central (SNC). Assim, as benzodiazepinas vão potenciar a ação do GABA, aumentando a frequência da abertura do canal de cloro, não tendo atividade na ausência do neurotransmissor (**Figura 1**) (11).

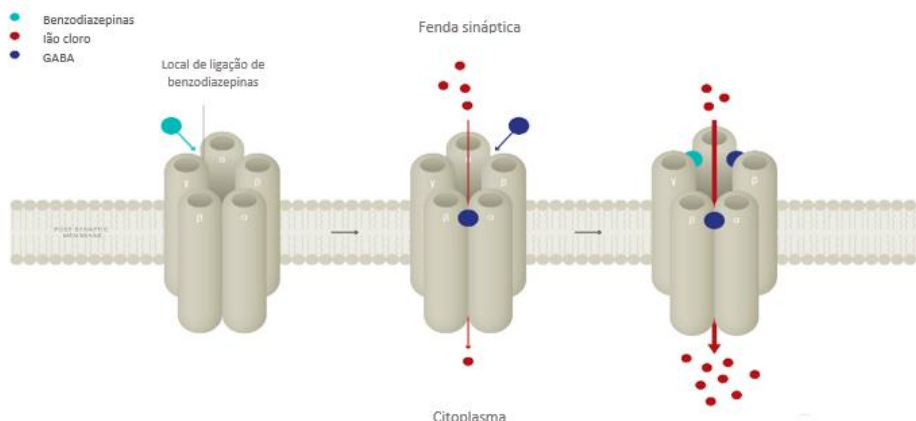


Figura 1 - Mecanismo de ação das benzodiazepinas. Adaptado de (11).

As benzodiazepinas quando administradas durante a gestação, atravessam facilmente a placenta e a barreira hematoencefálica fetal, podendo se ligar aos recetores do GABA no SNC do feto (12). O período de maior vulnerabilidade fetal ocorre entre a segunda e a oitava semana após a concepção. Além disso, a administração desses fármacos nas fases finais da gestação ou próximo do parto pode levar ao desenvolvimento de dependência fetal e à manifestação de sintomas de abstinência neonatal, como irritabilidade, tremores, bradicardia e atraso no crescimento (13).

De acordo com os estudos desenvolvidos, o diazepam e o clordiazepóxido são considerados opções relativamente seguras para o uso durante a gestação. No entanto, o uso prolongado de diazepam e com dosagens diárias superiores de 30 a 40 mg, durante a gravidez e o parto, está associado à síndrome de abstinência neonatal e à síndrome do bebê flácido, caracterizado por sinais como letargia, hipotonia e dificuldade respiratória, principalmente quando administrado de forma intravenosa ou intramuscular. Por esse motivo, recomenda-se que o diazepam seja utilizado na menor dose e período de tempo, com uma descontinuação gradual antes do parto para evitar esses efeitos adversos. De forma semelhante, o clordiazepóxido também pode provocar sintomas de abstinência neonatal, que em alguns casos podem persistir por vários meses. Contudo a maioria das crianças apresenta uma recuperação total. Por outro lado, o clonazepam está relacionado a casos de depressão do SNC e apneia neonatal, o que indica que a sua prescrição deve ser restrita a situações nas quais os benefícios clínicos para a mãe superam os riscos para o feto. O lorazepam, por sua vez, deve ser reservado para casos de ansiedade graves ou potencialmente fatais, em que alternativas terapêuticas com melhor perfil de segurança durante a gravidez se mostrem ineficazes. Noh e colegas, num estudo de coorte retrospectivo com dados da Coreia do Sul, identificaram uma possível relação dose-resposta entre o uso de lorazepam durante a gravidez e o risco de malformações, especialmente cardíacas. Em doses inferiores a 2,5 mg/dia, observou-se um risco

relativo de 1,12 para problemas cardíacos ($p = 0,004$), o que sugere um risco significativo. Além disso, recém-nascidos prematuros cujas mães utilizaram lorazepam por via oral ou intravenosa apresentaram com maior frequência baixos índices de Apgar, hipotermia e dificuldade na sucção. Por fim, o uso de alprazolam no primeiro trimestre da gravidez está associado a um maior risco de malformações congênitas. Um estudo realizado por Lee e colaboradores na Coreia do Sul, demonstrou que a exposição ao alprazolam está relacionada a uma maior incidência de aborto espontâneo, baixo peso no nascimento e baixo índice de Apgar. Deste modo, o alprazolam não é recomendado durante a gestação (13).

A maior parte das benzodiazepinas encontram-se na categoria D, da classificação de risco gestacional de medicamentos, definida pela Administração de Alimentos e Medicamentos (FDA), o que significa que há evidências de risco fetal, porém, em determinadas situações os benefícios terapêuticos podem justificar a sua utilização em gestantes (14). Desta forma, normas clínicas relativamente ao seu uso na gravidez, sugerem que tanto para iniciar como para continuar deve-se analisar individualmente a gravidade e a cronicidade da condição materna. O seu uso deve ser limitado ao menor tempo necessário, com monitorização contínua do estado clínico da mãe, priorizando-se, sempre que possível, alternativas terapêuticas não farmacológicas (12). Entre as quais, destacam-se, técnicas e exercícios de relaxamento, terapia cognitivo-comportamental e abstinência de cafeína (13,15). Durante a gestação e o pós-parto, a educação pré-natal associada à leitura orientada de materiais informativos, complementada por suporte via telefone demonstra-se benéfica (15).

Conclusão:

O uso de benzodiazepinas na gravidez requer uma análise cuidada, considerando os possíveis riscos e benefícios. Assim, conhecer a evidência científica disponível sobre a segurança desses fármacos durante a gestação é essencial para garantir um aconselhamento farmacêutico mais seguro e eficaz. Quando as alternativas não farmacológicas não são suficientes, o diazepam e o clordiazepóxido são geralmente as opções mais recomendadas, no entanto não dispensam de uma avaliação médica quanto à sua adequabilidade.

Atividade 3: Atogepant na profilaxia da enxaqueca

Contextualização:

Mundialmente, cerca de 1,1 mil milhões de pessoas sofre de enxaquecas, sendo a segunda maior causa de incapacidade da população em geral e a principal em mulheres jovens e adultas (16). A enxaqueca interfere de forma significativa na rotina diária, tanto durante as crises quanto nos períodos entre elas. As pessoas que sofrem desta condição relatam impactos negativos nos

relacionamentos, na vida familiar, no percurso profissional e na situação financeira, fatores que contribuem para o aumento do stress e para a redução da qualidade de vida. Perante o elevado grau de incapacidade associado à enxaqueca, é essencial que os tratamentos disponíveis apresentem elevada eficácia e promovam alívio rápido dos sintomas (16). No último mês do meu estágio na Farmácia Sousa, recebi um número considerável de prescrições de atogepant, um fármaco recente e que está indicado para a profilaxia da enxaqueca em adultos que sofrem desta patologia pelo menos 4 dias por mês (17). Desta forma, achei relevante explorar mais sobre esta temática de modo a garantir um aconselhamento mais informado sobre o mesmo.

Desenvolvimento:

A enxaqueca é uma doença neurológica caracterizada por crises recorrentes de dor de cabeça, que em casos mais severos podem vir acompanhadas de náuseas, vômitos, fotofobia e fonofobia. De acordo com a Classificação Internacional das Cefaleias – 3ª Edição, considera-se enxaqueca episódica quando as dores de cabeça ocorrem em menos de 15 dias por mês, afetando cerca de 91% a 93% dos doentes. Já a enxaqueca crónica, que atinge entre 1% e 2% da população mundial, é definida pela presença de dor de cabeça num mínimo de 15 dias por mês, sendo que pelo menos em 8 desses dias os sintomas atendem aos critérios de diagnóstico de enxaqueca (18). A maioria das pessoas apresenta a forma episódica da enxaqueca, que pode evoluir para a forma crónica ao longo do tempo (18).

Até agora, os medicamentos preventivos orais disponíveis consistem em β -bloqueadores, antidepressivos tricíclicos, antagonistas dos recetores da angiotensina e antiepiléticos, que originalmente não foram desenvolvidos para o tratamento da enxaqueca (18). Desta forma, estes fármacos apresentam eficácia limitada no controlo da mesma e, devido aos seus efeitos adversos ou contraindicações, o seu uso acaba por ser restrito (19).

Nos últimos anos, os progressos no tratamento da enxaqueca têm-se centrado no péptido relacionado com o gene da calcitonina (CGRP) que desempenha um papel fundamental no mecanismo fisiopatológico da enxaqueca (20). O CGRP é um neurotransmissor formado por 37 aminoácidos, libertado pelos nociceptores durante as crises de enxaqueca. Tanto o CGRP quanto os seus recetores estão amplamente distribuídos no SNC e periférico, bem como nos sistemas cardiovascular e entérico. Este péptido promove a sensibilização periférica, favorecendo a transmissão dos sinais nociceptivos e a inflamação neurogénica. A sua libertação origina um estado de hiperexcitabilidade dos neurónios sensoriais, tornando-os mais sensíveis a estímulos. Além disso, o CGRP contribui para a sensibilização central, intensificando a resposta dos neurónios envolvidos na transmissão da dor no SNC (20).

Atualmente, foi aprovado pela FDA, Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde para a prevenção da enxaqueca episódica e crônica, o atogepant, que é um antagonista oral seletivo do recetor do CGRP (21). A sua eficácia e segurança foram comprovadas em vários ensaios clínicos (19). No estudo ADVANCE, o atogepant, nas doses de 10, 30 e 60 mg uma vez ao dia, proporcionou uma redução significativa no número médio de dias mensais com enxaqueca em comparação com o placebo no primeiro mês de tratamento. Os benefícios foram observados logo no primeiro dia após o início da terapêutica, em que 25,2% dos participantes do grupo placebo relataram crises de enxaqueca, contra apenas 10,8% a 14,1% dos participantes tratados com atogepant. Essa diferença manteve-se consistente ao longo das 12 semanas de estudo, com reduções significativas no número de dias de enxaqueca em todas as fases de avaliação, confirmando o rápido início de ação e a eficácia sustentada do atogepant na prevenção da enxaqueca episódica (22). De forma semelhante, o estudo PROGRESS, um ensaio clínico de fase 3, avaliou a eficácia, segurança e tolerabilidade do atogepant nas doses de 30 mg duas vezes ao dia e 60 mg uma vez ao dia para a prevenção da enxaqueca crônica. O estudo revelou que ambas as doses reduziram significativamente o número médio de dias mensais com enxaqueca ao longo de 12 semanas de tratamento. Além disso, observou-se uma diminuição relevante no uso mensal de medicação aguda, bem como melhorias significativas nos desfechos relatados pelos próprios doentes, incluindo qualidade de vida e impacto nas atividades diárias (23). O atogepant apresentou um perfil de segurança favorável, sendo geralmente bem tolerado (19). As reações adversas mais frequentes foram náuseas (9%), obstipação (8%) e fadiga ou sonolência (5%), sendo geralmente de intensidade ligeira a moderada. A náusea foi o motivo mais comum de interrupção do tratamento, ocorrendo em apenas 0,4% dos participantes (17). Não foram observadas alterações clinicamente relevantes em parâmetros cardiovasculares ou hepáticos (19).

Conclusão:

O atogepant constitui um avanço relevante na profilaxia da enxaqueca, sendo uma opção terapêutica eficaz e segura. Os estudos demonstraram uma redução significativa na frequência das crises, com melhoria da qualidade de vida dos doentes e poucos efeitos adversos relevantes. Sendo o farmacêutico um dos profissionais de saúde mais acessíveis à população, este desempenha um papel fundamental na otimização do uso do atogepant, quer através do acompanhamento da adesão terapêutica e gestão de possíveis reações adversas, quer no esclarecimento sobre a importância da profilaxia e da utilização correta do medicamento. Além disso, o farmacêutico contribui na identificação de doentes com enxaqueca mal controlada, podendo encaminhá-los para avaliação médica, de modo a obterem um diagnóstico e tratamento mais adequados.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia Hospitalar decorreu no Hospital CUF Porto, entre 12 de maio e 4 de julho, sob a monitorização do Dr. Pedro Almeida. O Hospital CUF Porto é o principal hospital privado da zona Norte do país e encontra-se acreditado pela *Joint Commission International*, certificação que evidencia a qualidade e a segurança dos cuidados de saúde prestados aos utentes (24).

O Hospital está localizado na Estrada da Circunvalação, 14341, 4100-180, no Porto e o funcionamento da farmácia é de segunda a sexta-feira, das 8h às 20h, ao sábado, das 8h às 17h e ao domingo e feriados está encerrada. No entanto, existe um farmacêutico responsável que assegura o apoio necessário em situações de urgência. A equipa dos Serviços Farmacêuticos é composta por nove farmacêuticos e seis auxiliares de ação médica, sob a direção técnica da Dra. Ana Vinagre. A farmácia encontra-se organizada em várias áreas: a receção de encomendas, a zona de armazenamento, o laboratório destinado à preparação de medicamentos manipulados, a área de preparação da medicação individual unitária, a zona de oncologia, que inclui uma sala equipada com uma câmara de fluxo laminar para a manipulação de citotóxicos e, por fim, uma sala própria para o acondicionamento de estupefacientes e psicotrópicos, dada a necessidade de um controlo rigoroso destes medicamentos. Os farmacêuticos estão organizados em duas áreas principais: a área de oncologia e a área de distribuição, que engloba a farmácia clínica e a distribuição logística, destinada a hemoderivados, psicotrópicos, estupefacientes e unidoses. Nos Serviços Farmacêuticos é utilizado o sistema Glintt®, que permite aceder aos dados clínicos dos doentes, validar prescrições médicas e consultar informações sobre os medicamentos.

O Hospital CUF Porto integra diversos serviços, incluindo a Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, o Bloco Operatório Central, a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes, a Unidade de Cuidados Domiciliários, a Unidade de Cuidados Paliativos, a Maternidade e o Serviço de exames especiais. Os Serviços Farmacêuticos são fundamentais para o funcionamento destas unidades, sendo responsáveis pela aquisição, armazenamento e distribuição de medicamentos e produtos de saúde, validação das prescrições médicas, preparação de medicamentos, em especial citotóxicos e pela garantia dos procedimentos legais no que respeita a psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados. Adicionalmente, a integração dos farmacêuticos em equipas multidisciplinares, contribui para a promoção do uso racional do medicamento e para a melhoria contínua dos cuidados de saúde prestados ao doente.

2. Cronograma e sua explicação

O estágio decorreu de forma rotativa, abrangendo os diferentes setores dos Serviços Farmacêuticos do Hospital CUF Porto, nomeadamente a farmácia clínica, a oncologia e a distribuição logística. Esta estrutura possibilitou uma visão global da intervenção do farmacêutico em contexto hospitalar. O cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio encontra-se detalhado na **tabela 2**.

Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em Farmácia Hospitalar.

Unidade	Atividades	12/05	26/05	16/06
		a	a	a
		23/05	13/06	04/07
Farmácia clínica	Registo de alergias dos utentes;			
	Acompanhamento de internamentos;			
	Observação da preparação de manipulados;	x		
	Resolução de questionários sobre farmácia clínica através da plataforma Google Classroom.			
Oncologia	Circuito de preparação e dispensa de citotóxicos;			
	Formação interna sobre hemodiafiltração;		x	
	Resolução de questionários sobre oncologia através da plataforma Google Classroom.			
Distribuição logística	Circuito de psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados;			
	Preparação e distribuição da medicação individual unitária;			x
	Resolução de questionários sobre distribuição logística através da plataforma Google Classroom.			

Na unidade de farmácia clínica, o farmacêutico detém um conjunto de responsabilidades, nomeadamente a validação das prescrições médicas, provenientes dos diferentes serviços do Hospital CUF Porto, a dispensa de medicamentos, a reconciliação terapêutica e o acompanhamento farmacoterapêutico. Estas tarefas apoiam-se no perfil clínico do doente e na monitorização de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, que incluem glicemia, pressão arterial, alterações iónicas (sódio, potássio e cloro), marcadores de inflamação e coagulação, bem como a avaliação da função renal e hepática, realizada através da clearance da creatinina e da determinação das aminotransferases séricas, respetivamente. Durante este período, tive a oportunidade de analisar e registar as alergias na ficha clínica dos doentes, verificar os parâmetros clínicos necessários à validação das prescrições e participar em reuniões multidisciplinares na Unidade de Cuidados

Intensivos Polivalentes. Estas reuniões visam avaliar a evolução do estado clínico dos doentes, promovendo simultaneamente a partilha de conhecimento e a discussão entre os diferentes profissionais de saúde. Adicionalmente, tive a oportunidade de observar a preparação de medicamentos manipulados, como a preparação oral de vancomicina, preparação de uma solução alcoólica a 50% e a preparação de ácido tricloroacético a 50%.

Na oncologia, tive a oportunidade de acompanhar o circuito de preparação e dispensa de citotóxicos. Estes medicamentos exigem diversas precauções na manipulação, devido à sua toxicidade e potenciais riscos associados à sua exposição. Por esse motivo, são preparados numa câmara de fluxo laminar vertical, disponível nos Serviços Farmacêuticos, onde tive a possibilidade de observar todo o processo de manipulação. Após a preparação, os fármacos são enviados para o Hospital de Dia e administrados aos doentes oncológicos. Nesta unidade, colaborei na preparação de tabuleiros que contêm os citotóxicos ou anticorpos monoclonais, devidamente acompanhados do rótulo e do veículo necessário para a sua preparação. Participei na validação de protocolos de quimioterapia, na análise de mapas de produção e na elaboração de perfis clínicos dos doentes, considerando a sua patologia e histórico terapêutico. Adicionalmente, preparei colutórios de nistatina, frequentemente utilizados no tratamento da mucosite oral, um efeito adverso associado aos tratamentos oncológicos. Semanalmente, é realizado o controlo microbiológico com placas de gelose de sangue e Sabouraud, a impressão de zebras, a separação da medicação oral para a semana seguinte e a realização do inventário.

Por último, na unidade de distribuição logística participei ativamente no circuito dos psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados e na preparação da medicação individual unitária. Neste período, tive oportunidade de contactar com os procedimentos legais, que asseguram o acesso e o controlo destes medicamentos nos serviços hospitalares. Adicionalmente, acompanhei a preparação e a distribuição da medicação aos serviços correspondentes, assim como as eventuais alterações da medicação realizadas ao longo do dia.

Durante a minha passagem pelo setor de receção de encomendas, acompanhei o procedimento desde a entrada dos produtos até ao seu armazenamento, passando pela verificação dos prazos de validade e pela gestão de *stocks*. Esta última é assegurada através do sistema de Kanbans, que consiste na utilização de cartões, colocados junto dos medicamentos e produtos de saúde, que assinalam o *stock* mínimo e o ponto de encomenda. Este sistema permite manter um controlo eficiente da disponibilidade dos medicamentos, facilitando a reposição atempada, de forma a garantir a continuidade e segurança do tratamento.

Por fim, o conhecimento técnico e científico do farmacêutico hospitalar revela-se indispensável para assegurar o acesso ao medicamento, garantindo um tratamento mais seguro, eficaz e ajustado às necessidades de cada doente, promovendo assim o bem-estar dos mesmos.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Hemodiafiltração – Formação interna

Contextualização:

A insuficiência renal pode ter diversas etiologias e manifestar-se através de sintomas renais, nomeadamente hematúria e dor lombar ou extrarrenais, como edema, hipertensão e uremia. Ainda muitos casos são assintomáticos e diagnosticados por exames de rotina. A doença renal é avaliada tendo em conta a lesão, o grau do comprometimento da função renal (através da taxa de filtração glomerular) e a velocidade de progressão REF. Esta condição compromete as funções homeostáticas dos rins, como a excreção de resíduos nitrogenados, a regulação de eletrólitos, assim como a sua função endócrina. Posto isto, os pacientes com doença renal enfrentam um risco de morbilidade e mortalidade acrescido, dependendo na sua maioria de uma terapia renal substitutiva extracorpórea, como a hemodiafiltração (25). Deste modo, em resposta à chegada de um novo equipamento ao hospital, elaborei um trabalho teórico-prático sobre a hemodiafiltração, com posterior formação aos farmacêuticos. No **Anexo 2** encontra-se detalhado o documento de suporte à apresentação.

Desenvolvimento:

A hemodiafiltração consiste numa forma de terapia renal substitutiva que combina dois princípios básicos da hemodiálise e da hemofiltração, a difusão e a convecção. A difusão baseia-se no movimento de solutos de uma região de maior para uma de menor concentração, através de um gradiente de concentração, o que facilita a remoção de solutos de menores dimensões. Por outro lado, a convecção é o processo de transporte pelo qual os solutos migram juntamente com o fluxo de água através da membrana semipermeável, desta forma a remoção é independente do peso molecular e permite uma depuração de solutos maiores (26,27). Comparativamente com a hemodiálise convencional, a hemodiafiltração proporciona uma maior remoção de solutos maiores, melhora o equilíbrio hídrico, está associada a um menor risco cardiovascular, promove maior estabilidade hemodinâmica e reduz a inflamação. Contudo, apresenta limitações, como um custo mais elevado, requer um maior volume de fluido de reposição ou infusato, obrigatoriamente estéril e apirogénico e uma infraestrutura específica, o que limita a sua ampla implementação (28).

Existem diferentes modos operatórios de hemodiafiltração, destacando-se a hemodiafiltração pós-diluição, na qual o infusato é administrado após o sangue atravessar o dialisador, no lado venoso do circuito extracorpóreo. Este método permite uma elevada depuração

convectiva, favorecendo a remoção eficiente de toxinas urêmicas de médio peso molecular. No entanto, a elevada taxa de ultrafiltração pode resultar em hemoconcentração, o que pode levar à formação de depósitos na membrana do filtro, limitando a fração de filtração em cerca de 30% do fluxo sanguíneo total. Por outro lado, na hemodiafiltração pré-diluição, o fluido de reposição é infundido antes do sangue entrar no dialisador, ou seja, no lado arterial. Esta estratégia promove a redução da viscosidade sanguínea e da pressão oncótica, contribuindo para a preservação da membrana semipermeável e diminuição do risco de coagulação do filtro. Contudo, a diluição prévia do sangue promove a redução da concentração de solutos, comprometendo a eficiência da difusão e convecção. Este procedimento é particularmente vantajoso em situações clínicas em que o fluxo sanguíneo é limitado, bem como em casos de hematócrito ou concentração proteica elevados. Além disso, para se obter uma eficácia depurativa semelhante à da pós-diluição, é necessário um volume de infusato superior. Na hemodiafiltração mista, o fluido de reposição é infundido simultaneamente em proporções diferentes antes e depois do dialisador (26).

Adicionalmente, a remoção dos fármacos é afetada com base nas suas características físico-químicas e farmacocinéticas. Um dos fatores é o peso molecular, considerando que a hemodiafiltração combina mecanismos de difusão e convecção, ela permite a remoção de moléculas com uma faixa mais ampla de pesos moleculares. Outro parâmetro é a ligação a proteínas plasmáticas, pois apenas a fração livre do fármaco é passível de ser removida por hemodiafiltração, o que significa que fármacos fortemente ligados a proteínas tendem a ser menos eliminados. Medicamentos com elevado volume de distribuição estão vastamente distribuídos nos tecidos e, por isso, menos disponíveis no plasma, reduzindo a eficácia da sua depuração. Por último, a via de eliminação do fármaco é determinante, uma vez que a hemodiafiltração tem um impacto maior nos casos em que a depuração renal representa a principal via de eliminação. Deste modo, é muitas vezes necessário um ajuste posológico durante a terapia renal substitutiva (29,30).

Os fármacos dialisantes utilizados neste procedimento são compatíveis com membranas sintéticas de alto fluxo, as quais apresentam elevada estabilidade térmica e resistência química. O Hemosol B0 é uma solução de reposição aplicada em contexto de insuficiência renal aguda, sendo indicada para adultos e populações pediátricas, independentemente da idade. Esta solução é isenta de potássio e glicose, o que impõe a necessidade de monitorizar rigorosamente o equilíbrio eletrolítico do paciente durante o tratamento (31). Por outro lado, o Phoxilium é utilizado em terapias de substituição renal contínua em doentes críticos com insuficiência renal aguda, particularmente quando os valores fisiológicos de pH e caliemia estão normalizados e também para compensar a perda de fosfato associada ao processo de ultrafiltração (32).

Conclusão:

A colaboração interprofissional entre farmacêuticos e equipas clínicas é essencial para a prestação de cuidados de saúde seguros, eficazes e centrados no doente, especialmente em contextos complexos como a terapia de substituição renal. Assim a formação contínua e o aprofundamento sobre estas técnicas são indispensáveis na atividade farmacêutica.

Atividade 2: Interações medicamentosas do tamoxifeno

Contextualização:

Aproximadamente dois terços dos cancros da mama expressam a proteína alfa do RE, sendo classificados como tumores RE-positivos. A proliferação, sobrevivência e progressão desses tumores depende da ativação do RE pelo seu ligando, o estrogénio. Assim, estão disponíveis diversas terapias endócrinas com o intuito de bloquear a função e sinalização deste recetor, nomeadamente os SERMs, que atuam como inibidores competitivos da ligação do ligando ao recetor (33). Entre os SERMs, o tamoxifeno destaca-se como um dos fármacos mais utilizado no tratamento adjuvante do cancro da mama positivo para o RE, em mulheres na pré- ou pós-menopausa (34). No entanto, a sua eficácia terapêutica pode ser significativamente afetada quando utilizado em associação com outros fármacos. Desta forma, esta atividade visa avaliar os principais fármacos suscetíveis de interação com o tamoxifeno.

Desenvolvimento:

O tamoxifeno é um pró-fármaco, que requer bioativação por enzimas de fase I, do citocromo (CYP) P450, originando vários metabolitos, entre os quais o 4-hidroxitamoxifeno (4OH-TAM) e o endoxifeno, que possuem maior afinidade para o RE, sendo este último considerado o principal metabolito ativo. O tamoxifeno é metabolizado principalmente por N-desmetilação, mediada pelas enzimas CYP3A4 e CYP3A5, formando o metabolito inativo N-desmetiltamoxifeno (NDM-TAM). Este, por sua vez, é convertido em endoxifeno por 4-hidroxilação, pela CYP2D6, considerando-se a via predominante. Por outro lado, pode ocorrer a 4-hidroxilação do tamoxifeno precedendo a N-desmetilação, levando à formação de 4OH-TAM como composto intermediário. Os vários metabolitos são inativados por enzimas de fase II, a uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferase (UGTs) e sulfotransferases (SULTs), principalmente a SULT1A1 (**Figura 2**) (35).

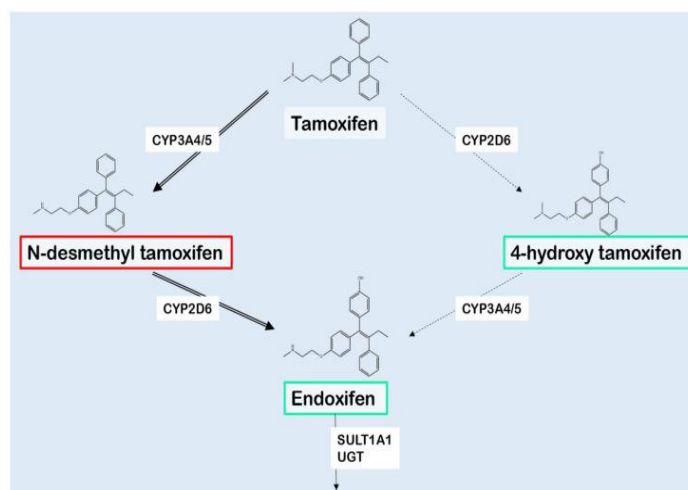


Figura 2 - Mecanismo de ação do tamoxifeno. Retirado de (34).

A coadministração de inibidores da CYP2D6 pode interferir de forma significativa na concentração plasmática de endoxifeno. Fármacos como a paroxetina, a fluoxetina e o bupropiom, utilizados como antidepressivos, e a quinidina, como antiarrítmico, são exemplos de inibidores potentes desta enzima (36). Um estudo de Borges et al. demonstrou que, em doentes metabolizadores normais, a exposição concomitante com inibidores fortes da CYP2D6 resultou numa redução de aproximadamente 58% das concentrações de endoxifeno, comparativamente a indivíduos não expostos (35). Contudo, existem estudos com resultados inconsistentes relativamente ao efeito destes inibidores sobre a atividade anticancerígena do tamoxifeno. A hipótese de interação farmacológica não deve ser descartada, devido à ausência de dados conclusivos que demonstrem uma taxa de mortalidade inalterada. Por essa razão, é recomendado optar por alternativas terapêuticas com menor impacto sobre essa via metabólica, nomeadamente escitalopram, venlafaxina e trazodona (36).

Adicionalmente, a interação entre o tamoxifeno e fortes indutores enzimáticos, como a rifampicina e a fenitoína demonstra-se relevante, dado o impacto negativo na concentração plasmática do endoxifeno. Embora fosse expectável que a indução da enzima CYP3A4 por estes fármacos favorecesse a conversão do tamoxifeno nos seus metabolitos ativos, dados experimentais evidenciam uma redução significativa nos níveis de endoxifeno. Este efeito é atribuído à indução de várias vias metabólicas, incluindo enzimas de fase II, como as UGTs e transportadores de efluxo, nomeadamente a glicoproteína P, para a qual o endoxifeno apresenta elevada afinidade. A ativação destas vias resulta num aumento da depuração do fármaco (37,38). Além disso, no caso da rifampicina verifica-se que esta pode modificar o metabolismo do tamoxifeno culminando na formação de metabolitos alternativos, reduzindo a formação dos precursores NDM-TAM e 4-OH-TAM (37).

O tamoxifeno está associado a um risco aumentado de tromboembolismo venoso, o que é particularmente preocupante em doentes oncológicos, que possuem maior predisposição para eventos trombóticos. Nestes casos, a terapia com anticoagulante é frequentemente necessária, porém a associação de tamoxifeno com anticoagulantes cumarínicos, como a varfarina, pode intensificar o seu efeito e elevar o risco de hemorragia. O mecanismo da interação entre a varfarina e o tamoxifeno ainda não está completamente esclarecido, no entanto estudos como o de Boruban et al. indicam que o tamoxifeno inibe a enzima CYP2C9, responsável pelo metabolismo do isómero S da varfarina. Este isómero é hidroxilado e reduzido por essa enzima, originando metabolitos com atividade anticoagulante reduzida, sendo eliminados predominantemente pela urina. Desta forma, é fundamental realizar um acompanhamento rigoroso durante a coadministração para minimizar complicações hemorrágicas (39).

Conclusão:

O uso do tamoxifeno no tratamento do cancro da mama RE-positivo continua a ser uma abordagem terapêutica de referência. No entanto, a sua eficácia está diretamente dependente da sua conversão em metabolitos ativos, um processo que pode ser afetado por interações medicamentosas. Assim, o farmacêutico hospitalar assume um papel fundamental na identificação, prevenção e gestão destas interações, garantindo a segurança do doente.

Atividade 3: Uso off-label de mitomicina C na trabeculectomia

Contextualização:

Na Europa Ocidental, o glaucoma representa a segunda principal causa de cegueira irreversível, sendo superado apenas pela degeneração macular associada à idade. Em 2010, o glaucoma foi responsável por 2,1 milhões de casos de cegueira a nível mundial (40). Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, acompanhei a dispensa de mitomicina C (MMC) para a realização de uma trabeculectomia, procedimento cirúrgico utilizado no tratamento do glaucoma. Esta prescrição despertou o meu interesse, uma vez que a MMC é reconhecida pelo seu uso em oncologia, no tratamento de diversas neoplasias. Assim, esta atividade tem como objetivo compreender a aplicação, eficácia e segurança da MMC no contexto oftalmológico, particularmente na trabeculectomia.

Desenvolvimento:

O glaucoma consiste numa neuropatia ótica caracterizada por degeneração progressiva do nervo ótico e perda gradual do campo de visão, estando geralmente associado a valores elevados de pressão intraocular. A evolução da patologia pode conduzir a perda irreversível da visão (41). Os

principais fatores de risco são a idade avançada, miopia, histórico familiar de glaucoma e pressão intraocular elevada (40), sendo este último o único fator modificável (42). A maioria dos glaucomas são caracterizados em dois tipos: o glaucoma de ângulo aberto e o glaucoma de ângulo fechado. O glaucoma de ângulo aberto é o mais frequente e ocorre quando os canais responsáveis pela drenagem do humor aquoso estão parcialmente obstruídos. Neste caso, o fluido continua a ser produzido normalmente, mas a sua saída é mais lenta, provocando um aumento gradual da pressão intraocular ao longo do tempo. Por outro lado, o glaucoma de ângulo fechado caracteriza-se por um bloqueio dos canais de drenagem. Este bloqueio pode surgir de forma súbita, dando origem ao glaucoma de ângulo fechado agudo, ou desenvolver-se de forma lenta e progressiva, conhecido como glaucoma de ângulo fechado crónico. No cenário agudo, a pressão ocular aumenta rapidamente, podendo causar dor intensa e risco imediato de perda de visão. No caso crónico, a elevação da pressão ocorre de forma gradual, de maneira semelhante ao glaucoma de ângulo aberto (41).

O tratamento do glaucoma tem como principal objetivo reduzir a pressão intraocular, de forma a evitar ou retardar a progressão de lesões no nervo ótico. Quando o tratamento tópico, sistémico e a terapia a laser não conseguem garantir um controlo adequado da pressão ocular, pode ser indicada a realização de uma trabeculectomia (43). Esta intervenção cirúrgica baseia-se na criação de um canal de modo a desviar o humor aquoso para o espaço subconjuntival, formando uma bolha de filtração (42). No entanto, a eficácia do procedimento pode ser comprometida pelo desenvolvimento de fibroblastos subconjuntivais, que favorecem a cicatrização na bolha de filtração e podem obstruir a drenagem do humor aquoso. Para reduzir este risco e aumentar a taxa de sucesso, recorre-se à utilização da MMC (44).

A MMC é um antibiótico com atividade antitumoral, obtido a partir de *Streptomyces caespitosus*. Atua como um agente alquilante, estabelecendo ligações covalentes com o DNA, o que lhe confere propriedades citotóxicas. O seu principal mecanismo de ação envolve a inibição da síntese de DNA, predominantemente durante a fase G1/S do ciclo celular, resultando na redução da proliferação celular (45,46). Desta forma, a MMC é utilizada na trabeculectomia com o intuito de inibir a proliferação de fibroblastos e células endoteliais e reduzir a cicatrização excessiva (46). O fármaco é geralmente aplicado de forma tópica, utilizando pequenas esponjas colocadas sobre a área cirúrgica durante o procedimento. Após um período definido, realiza-se uma lavagem abundante com uma solução salina ou água estéril para remover o excesso. Como alternativa, a MMC pode ser administrada por injeção subconjuntival no intraoperatório. A concentração utilizada depende do método de aplicação. Para esponjas de celulose, as doses variam entre 0,1 e 0,5 mg/mL, com tempo de contacto entre 1 e 5 minutos. No caso de injeção, a dose é determinada

pela multiplicação entre a concentração e o volume administrado, sendo geralmente utilizadas concentrações de 0,1 a 0,5 mg/mL em volumes de 0,1 a 0,2 mL (46).

Diversos estudos clínicos demonstram que a utilização da MMC na trabeculectomia se associa a um melhor controlo da pressão intraocular a longo prazo e a uma maior taxa de sucesso cirúrgico. Contudo, a utilização da MMC pode estar associada a complicações, como a formação de bolhas de filtração pouco vascularizadas e com baixa densidade celular, o que aumenta o risco de saída do humor aquoso e de rotura conjuntival. Estas alterações podem predispor o doente a hipotonia ocular, mas também a infeções graves, como blebite e endoftalmite (46).

Conclusão:

A utilização off-label da MMC em trabeculectomia revela-se importante para melhorar os resultados da cirurgia e manter a pressão intraocular controlada durante um período maior. Apesar da sua eficácia, o risco de complicações reforça a necessidade de um acompanhamento rigoroso e de uma avaliação do risco-benefício. Neste contexto, o farmacêutico hospitalar desempenha um papel essencial na validação da prescrição, preparação adequada do fármaco e promoção da sua utilização segura, contribuindo para otimizar os resultados clínicos e garantir a segurança do doente.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Lecanemab no tratamento da doença de Alzheimer

1. Enquadramento geral

Nos últimos anos, observa-se uma tendência crescente do envelhecimento populacional nos países desenvolvidos. Entre as patologias mais frequentemente diagnosticadas em indivíduos idosos, as doenças neurodegenerativas apresentam elevada prevalência, destacando-se em particular a doença de Alzheimer (47).

Atualmente, cerca de 55 milhões de pessoas, a nível mundial, possuem um diagnóstico de doença de Alzheimer, sendo espectável que esse número duplique a cada 5 anos. As projeções epidemiológicas indicam que até 2050 poderá atingir aproximadamente 152 milhões de pessoas, com maior impacto nos países em desenvolvimento (47,48).

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar, foi discutida a recente aprovação do lecanemab pela EMA, um fármaco destinado ao tratamento da doença de Alzheimer em estágio inicial, capaz de retardar a progressão da doença. Esta inovação terapêutica despertou-me interesse em analisar a evidência científica existente e compreender melhor o seu impacto clínico.

2. Doença de Alzheimer

2.1 Etiologia, epidemiologia e fisiopatologia

A demência consiste numa síndrome definida por um declínio cognitivo progressivo, que compromete a capacidade do indivíduo desempenhar as suas atividades de forma independente. As manifestações clínicas da demência variam de acordo com o indivíduo e incluem declínio de memória, dificuldades de comunicação, agnosia, apraxia e deterioração da função executiva (49).

A doença de Alzheimer constitui a doença neurodegenerativa mais prevalente e a principal forma de demência. Apresenta uma progressão lenta e é caracterizada pela acumulação de placas β -amiloides (β A) no espaço extracelular e pela agregação intracelular de emaranhados neurofibrilares, que promovem lesão neuronal e perda sináptica (48,50). Essas alterações culminam na diminuição dos neurónios colinérgicos e na redução da atividade da enzima colina acetiltransferase, contribuindo para o declínio cognitivo observado nos doentes (49).

Esta patologia apresenta uma origem multifatorial, sendo o envelhecimento o principal fator de risco (50). Estima-se que a partir dos 65 anos, cerca de 18,1% dos indivíduos serão afetados pela doença, aumentando para 33,2% aos 85 anos. Aproximadamente 1% dos casos de doença de

Alzheimer correspondem à forma autossômica dominante de início precoce, a qual se manifesta habitualmente antes dos 65 anos, enquanto os restantes 99% correspondem à forma esporádica de início tardio. A componente genética possui um impacto significativo na fisiopatologia da doença de Alzheimer, constituindo cerca de 58% a 79% dos casos. A doença de Alzheimer autossômica dominante está associada a mutações na proteína precursora de amiloide (APP), presenilina-1 (PSEN-1) e presenilina-2 (PSEN-2). Por outro lado, o gene da apolipoproteína E (ApoE) constitui o principal fator genético para a forma esporádica da doença de Alzheimer(50). A ApoE consiste numa glicoproteína envolvida no transporte de colesterol e outros lípidos para os neurónios. Possui três formas alélicas: ApoEε2, ApoEε3 e ApoEε4 (50), tendo este último sido identificado em 66% dos doentes com a doença de Alzheimer esporádica (50). O alelo ApoEε4 favorece a agregação de peptídeos βA e, consequentemente, a formação de placas senis. Além disso, a sua presença pode contribuir para o aparecimento de angiopatia amiloide cerebral, frequentemente considerada um marcador da doença de Alzheimer (48). Contrariamente, demonstrou-se que o alelo ApoEε2 apresenta um efeito protetor da doença (50). Adicionalmente, existem fatores modificáveis que potenciam o risco de desenvolver doença de Alzheimer, nomeadamente doenças cardiovasculares, exposição ambiental, infeções, traumatismo craniano, diabetes e o estilo de vida (48).

Atualmente, os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à doença de Alzheimer não se encontram totalmente esclarecidos (47). Contudo, a hipótese amiloide e da proteína tau constituem os modelos mais aceites (51). Outros mecanismos têm sido analisados, nomeadamente a neuroinflamação, stress oxidativo, alterações na homeostase de metais e colesterol, desequilíbrio no metabolismo do glutamato, disfunções mitocondriais, alterações na autofagia e desequilíbrios do microbioma intestinal (52).

A hipótese amiloide é, atualmente, considerada o mecanismo fisiopatológico mais consistente da doença de Alzheimer (53) e propõe que a acumulação cerebral do peptídeo βA, resultante do desequilíbrio entre a sua produção e eliminação, representa o principal fator desencadeante da doença. A APP é uma glicoproteína transmembranar, sintetizada por neurónios, células endoteliais e sanguíneas, sendo a principal precursora do peptídeo βA (52,54). O processamento da APP pode ocorrer por duas vias: a via não amiloidogénica, mediada pela enzima α-secretase e a via amiloidogénica, derivada da ação das β e γ-secretases (50,55). Na primeira, a clivagem da APP pela α-secretase origina a molécula sAPPα, que desempenha funções neuroprotetoras, promovendo a plasticidade e a sobrevivência neuronal. Em contrapartida, a via amiloidogénica, através da proteólise da APP pelas β e γ-secretases, conduz à formação do peptídeo βA, composto por 38 a 43 aminoácidos (55). Entre eles, os peptídeos βA₄₀ e βA₄₂ são os predominantes, destacando-se o βA₄₂ pela sua elevada capacidade de agregação, sendo considerado o principal responsável pela formação de depósitos amiloides característicos da doença de Alzheimer (53,55). Estes depósitos

dão origem às placas senis, que vão provocar neurotoxicidade e comprometer a função e a sobrevivência de neurónios colinérgicos, serotoninérgicos, noradrenérgicos e dopaminérgicos (55).

A hipótese colinérgica foi a primeira a descrever o mecanismo patogénico da doença de Alzheimer (53) e sugere que a degeneração de neurónios colinérgicos no Núcleo Basal de Meynert tem um impacto no declínio cognitivo observado na doença. Essa perda neuronal provoca uma redução na atividade da enzima colina acetiltransferase e, consequentemente, dos níveis de acetilcolina (ACh) no córtex cerebral e no hipocampo, regiões envolvidas nos processos de aprendizagem e memória. Concomitantemente, observa-se um aumento na formação de placas senis, indicando uma possível interação entre a disfunção colinérgica e a patologia amiloide. Estudos apontam que o peptídeo β A interfere na função sináptica colinérgica, diminuindo a libertação de ACh (52).

A proteína tau, em condições fisiológicas, atua como uma proteína associada aos microtúbulos, contribuindo para a sua estabilidade (50). Contudo, em contextos patológicos, o desequilíbrio entre a atividade de cinases e fosfatases e alterações conformacionais da tau, que a tornam mais suscetível à fosforilação, conduzem à hiperfosforilação desta proteína (56). Este evento desencadeia a dissociação da tau dos microtúbulos, favorecendo a formação de oligómeros de tau. Esses oligómeros agrupam-se em filamentos helicoidais pareados, que, por sua vez, acumulam-se dando origem a emaranhados neurofibrilares no corpo celular e nos dendritos do neurónio (52). Tais alterações comprometem o transporte axonal, o que pode culminar em disfunção neuronal progressiva e morte celular (54).

2.2 Tratamento

Atualmente, os fármacos disponíveis para o tratamento da doença de Alzheimer visam atenuar sintomas cognitivos, psicológicos e comportamentais, sem, no entanto, modificar de forma definitiva o curso da doença (57). Essas terapias dividem-se em duas categorias: os inibidores da acetilcolinesterase (donepezilo, rivastigmina e galantamina) e o antagonista não competitivo do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), a memantina (58). Os inibidores da acetilcolinesterase atuam de forma a aumentar os níveis de acetilcolina nas sinapses, favorecendo a transmissão neuronal e, consequentemente, a memória e o desempenho cognitivo (57), sendo indicados para casos leves a moderados da doença (58). Já a memantina atua regulando a transmissão do glutamato, ao bloquear de forma não competitiva os recetores NMDA (57). Essa ação é fundamental, uma vez que concentrações elevadas de glutamato promovem o influxo de cálcio intracelular, resultando em excitotoxicidade e morte neuronal (57). Desta forma, a memantina é recomendada especialmente quando a utilização de inibidores da acetilcolinesterase não é bem tolerada ou em

estágios de doença de Alzheimer moderada a grave (58,59). Os efeitos adversos mais frequentes associados ao uso destes fármacos ocorrem no trato gastrointestinal, incluindo náuseas, vômitos e diarreia. Também podem ocorrer sintomas como tonturas, cefaleias e alterações do sono. Além disso, no caso dos inibidores da acetilcolinesterase pode induzir bradicardia, recomendando-se precaução em doentes com distúrbios cardíacos ou com o uso concomitante de medicamentos que interfiram na função cardíaca (58,59).

Posto isto, tendo por base as várias teorias já formuladas, esta patologia apresenta desafios clínicos e socioeconómicos significativos, visto que se trata de uma doença progressiva e irreversível e os tratamentos disponíveis concentram-se no alívio dos sintomas cognitivos e comportamentais, não alterando a evolução da doença. Assim, o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas é fundamental para retardar a progressão desta condição, preservar a autonomia e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

3. Imunoterapia direcionada à patologia β A

A imunoterapia direcionada à proteína β A tem emergido como uma estratégia terapêutica promissora no contexto da doença de Alzheimer. A β A pode apresentar-se sob diferentes formas estruturais, incluindo monómeros, oligómeros, protofibrilas e fibrilas insolúveis que constituem as placas amiloides. Entre estas, os oligómeros e protofibrilas são considerados as formas mais neurotóxicas, estando fortemente implicados na disfunção sináptica e na progressão da doença (**Figura 3**). Assim, a eliminação destes agregados representa um potencial mecanismo de intervenção na doença de Alzheimer (60). Deste modo, vários anticorpos monoclonais têm vindo a ser desenvolvidos com diferentes perfis de seletividade. O aducanumab e o gantenerumab apresentam maior afinidade para placas amiloides insolúveis, embora mantenham alguma interação com oligómeros solúveis. O donanemab demonstra seletividade para epítomos presentes em placas insolúveis, sem interação com as formas solúveis de β A. Por outro lado, o lecanemab distingue-se por ter uma ação sobre as protofibrilas solúveis, apresentando menor ligação às placas amiloides (61), o que lhe confere maior eficácia e segurança, comparativamente com os outros anticorpos (60). Posto isto, o lecanemab foi o segundo fármaco com ação modificadora da doença de Alzheimer a obter aprovação pela FDA (62) e o primeiro pela EMA (63).

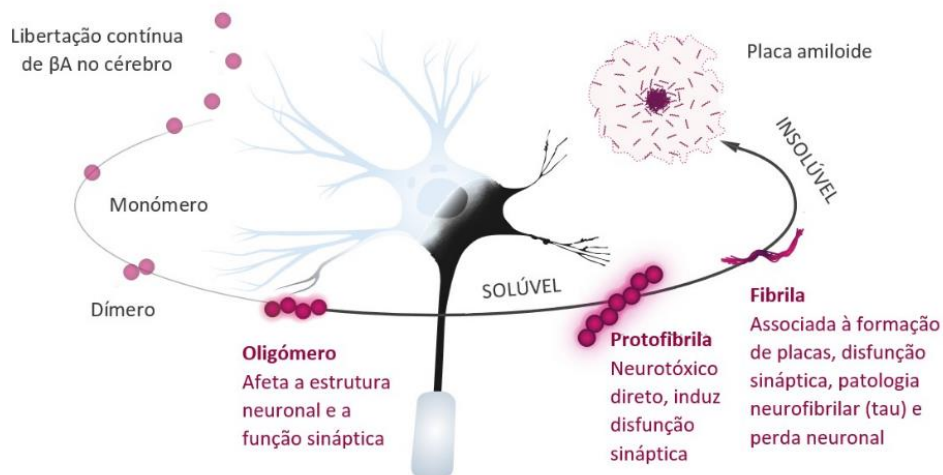


Figura 3 - Representação esquemática das diferentes formas do péptido β A. Adaptado de (63).

4. Lecanemab

4.1 Indicação terapêutica

O lecanemab, comercialmente denominado *Leqembi*, trata-se de um anticorpo monoclonal humanizado de imunoglobulina gama 1 (64), aprovado pela EMA no dia 15 de abril de 2025 (65), para o tratamento do comprometimento cognitivo leve (CCL) ou estágio leve de doença de Alzheimer (66). A sua utilização é recomendada em indivíduos que apresentam placas β A, confirmadas por tomografia por emissão de positrões (PET) ou por análise do líquido cefalorraquidiano (67), que não se encontram sob terapêutica anticoagulante e que possuem apenas uma ou nenhuma cópia do alelo ApoE ϵ 4 (65,68).

4.2 Mecanismo de ação

O lecanemab possui maior afinidade para as formas solúveis de β A, em particular pelos oligômeros e protofibrilas, que constituem as espécies mais neurotóxicas associadas à progressão da doença de Alzheimer. A sua seletividade é aproximadamente 10 a 15 vezes superior face às fibrilas e mais de 1000 vezes superior relativamente aos monómeros de β A. Contudo, o anticorpo também reconhece as fibrilas insolúveis, que são os principais componentes das placas amiloides. Como resultado desta ligação, o lecanemab permite a remoção de ambas as formas, promovendo a fagocitose mediada pela microglia (64,69).

4.3 Farmacocinética

A análise farmacocinética populacional do lecanemab, que integrou dados dos estudos de fase I, II e III, indicou que o comportamento do fármaco é descrito através de um modelo

bicompartimental com eliminação linear. As principais co-variáveis com impacto na farmacocinética do lecanemab incluíram o peso corporal, o sexo, os níveis de albumina e a etnia. Verificou-se que o aumento do peso corporal está associado a um aumento da *clearance* e volume de distribuição, enquanto as mulheres apresentaram valores ligeiramente inferiores para estes parâmetros. A *clearance* do lecanemab mostrou-se inversamente relacionada com os níveis de albumina, devido ao recetor neonatal Fc, que é responsável pela homeostase e proteção da degradação da imunoglobulina G e da albumina. Assim, concentrações elevadas de albumina podem indicar uma maior disponibilidade de recetores neonatais Fc, o que vai prolongar a circulação do fármaco no organismo e reduzir a sua taxa de eliminação. A semi-vida do fármaco foi de aproximadamente 14,5 dias. Adicionalmente, nenhuma das co-variáveis identificadas apresentou impacto clinicamente relevante na exposição ao lecanemab, avaliada pela área sob a curva e pela concentração máxima. Por esse motivo, não é necessário ajuste posológico para o regime de administração recomendado de 10 mg/kg a cada duas semanas. Observou-se que a idade, apesar de ser um fator de risco relevante na doença de Alzheimer, não influenciou de forma significativa a farmacocinética do lecanemab (70). Por fim, a degradação do lecanemab ocorre através de enzimas proteolíticas da mesma forma que as imunoglobulina G endógenas.

4.4 Eficácia

O Clarity AD é um estudo global de fase III, duplo-cego, randomizado, de grupos paralelos e controlado por placebo, com duração de 18 meses (71). O estudo envolveu participantes, entre os 50 e os 90 anos, diagnosticados com doença de Alzheimer em estágio inicial ou CCL devido à doença de Alzheimer, com patologia amiloide confirmada por PET ou análise do líquido cefalorraquidiano (71). Além disso, outros critérios de inclusão consistiram em apresentar comprometimento na memória episódica, traduzido por pelo menos 1 desvio padrão abaixo da média ajustada para a idade na subescala Memória Lógica II da Escala de Memória Wechsler IV (71), que se baseia na avaliação da memória verbal, através da recordação tardia (após 30 minutos) de narrativas curtas (72) e pontuação do mini-exame do estado mental ≥ 22 e ≤ 30 (73). Foram excluídos doentes com historial, nos últimos 12 meses, de Acidente Isquémico Transitório (AIT), Acidente Vascular Cerebral (AVC), convulsões, traumatismo craniano, infeções cerebrais ou patologia vascular grave, bem como doentes com distúrbios hemorrágicos ou imunológicos não controlados, assim como aqueles a necessitar de terapêutica imunossupressora ou com anticorpos monoclonais sistémicos (73). Os doentes elegíveis foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos de tratamento, para receber lecanemab, numa dose de 10 mg/kg, administrado por via intravenosa, a cada duas semanas ou placebo, numa proporção 1:1 (71,74). A randomização teve em conta o estado clínico do doente, o

uso de medicação sintomática, como inibidores da acetilcolinesterase ou memantina, a presença do alelo ApoEε4 e a região geográfica (69). Ao longo do estudo, os participantes realizaram análises ao sangue para biomarcadores plasmáticos e puderam integrar subestudos que acompanharam a evolução da carga amiloide e da proteína tau, medidos por PET e por biomarcadores no líquido cefalorraquidiano (69). O estudo foi realizado em conformidade com as normas do Conselho Internacional para Harmonização e os princípios éticos da Declaração de Helsinque. A aprovação foi obtida através do comitê de ética independente ou conselho de revisão institucional de cada centro, tendo sido adquirido um consentimento informado por escrito de todos os participantes do estudo (69).

Os resultados do estudo demonstraram que o tratamento com lecanemab foi capaz de atrasar a progressão do declínio cognitivo, com uma eficácia estatisticamente significativa a partir do sexto mês de acompanhamento e que se evidenciou ao longo dos 18 meses. A principal medida de avaliação utilizada foi a Classificação Clínica da Demência – Soma dos Domínios (CDR-SB), uma escala validada que integra domínios de cognição (memória, orientação e capacidade de julgamento/resolução de problemas) e de função (atividades comunitárias, tarefas domésticas, hobbies e cuidados pessoais). Cada domínio é pontuado entre 0 e 3, perfazendo um total entre 0 e 18, sendo que as pontuações mais elevadas refletem maior gravidade da doença (75). Na **Figura 4** observa-se a evolução do declínio cognitivo ao longo de 18 meses, avaliado pela CDR-SB, em participantes tratados com lecanemab em comparação com o placebo. Ao final de 18 meses, verificou-se uma redução de 27% na progressão da doença em relação ao grupo placebo ($p < 0,0001$) (75). Estes resultados reforçam o potencial do lecanemab como terapia modificadora da doença de Alzheimer.

Adicionalmente, a eficácia do lecanemab foi avaliada num estudo de extensão a longo prazo, com seguimento até aos 36 meses. Neste ensaio, 95% dos participantes que concluíram o estudo principal optaram por continuar o tratamento, permitindo analisar o efeito do lecanemab de forma prolongada. Como comparação, foi utilizada a coorte observacional da Iniciativa de Neuroimagem da Doença de Alzheimer (ADNI) um programa internacional (EUA e Canadá) que acompanha a progressão natural da doença de Alzheimer através de neuroimagem, biomarcadores, genética e avaliações neurocognitivas. A coorte ADNI foi seguida por 36 meses e selecionada de forma a apresentar características semelhantes às da população do Clarity AD, funcionando assim como um controlo histórico. Os resultados indicam que o lecanemab mantém a desaceleração do declínio cognitivo durante três anos, evidenciado pela separação das pontuações no CDR-SB em comparação com a linha de controlo histórico, conforme ilustrado na **Figura 4**. Contudo, o estudo

de extensão a longo prazo apresenta limitações, nomeadamente a ausência de significância estatística, o abandono progressivo de participantes e o risco de viés de seleção (75).

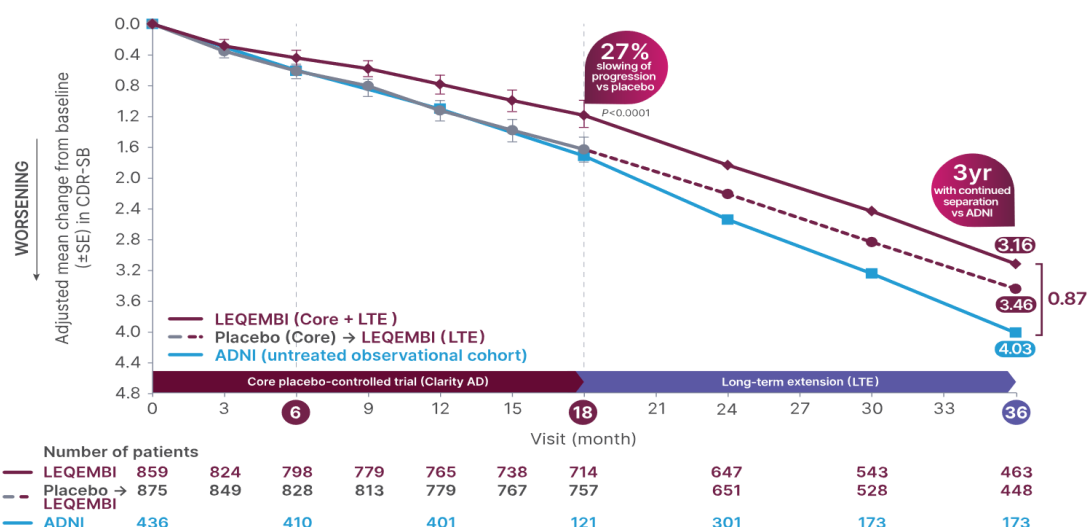


Figura 4 - Eficácia do lecanemab na progressão da doença de Alzheimer nos estudos Clarity AD e extensão a longo prazo. Retirado de (74).

Entre os desfechos secundários avaliados no Clarity AD, o lecanemab demonstrou na Escala de Atividades da Vida Diária do Estudo Cooperativo da doença de Alzheimer para CCL (ADCS-MCI-ADL), que avalia a capacidade funcional de indivíduos com CCL devido à DA, uma redução significativa do declínio funcional em 37% durante os 18 meses, em comparação com o placebo. Na Escala de Avaliação da doença de Alzheimer (ADAS-Cog14), que mede o desempenho cognitivo através da memória, linguagem e orientação, observou-se uma redução de 26% no declínio cognitivo após 18 meses de tratamento com lecanemab. Em ambas as escalas, a diferença é estatisticamente significativa a partir do sexto mês de tratamento. Adicionalmente, os resultados de imagem obtidos por PET evidenciaram uma redução da carga cerebral de β A. O decréscimo foi significativo ao fim de três meses de tratamento, atingindo uma média de 22,4 centiloides aos 18 meses, que corresponde a um valor abaixo do limite definido para a eliminação da placa amiloide (30 CL) (75).

Em conjunto, estes resultados indicam que o lecanemab reduz não só a deposição cerebral de β A, como também retarda o declínio cognitivo e funcional em doentes com Alzheimer em fase inicial.

4.5 Perfil de segurança

A monitorização da segurança foi realizada de forma contínua durante o estudo principal, sendo conduzida de forma cega pelo patrocinador e, de forma não cega, por um comité independente de monitorização de dados de segurança. O acompanhamento incluiu a avaliação regular de sinais vitais, exames físicos, registo de eventos adversos, parâmetros laboratoriais clínicos e eletrocardiogramas de 12 derivações. A vigilância da ocorrência de Anormalidades de Imagem Relacionadas a Amiloide (ARIA) constituiu uma componente essencial ao longo de todo o ensaio. No estudo de extensão a longo prazo, manteve-se o mesmo rigor, com avaliações em cada infusão e ressonâncias magnéticas regulares para garantir a deteção precoce de alterações relacionadas com o tratamento (71).

A ARIA está associada ao acúmulo de amiloide nas paredes dos vasos sanguíneos, podendo ocorrer de forma espontânea em doentes com doença de Alzheimer ou como consequência de tratamentos com anticorpos monoclonais, como o lecanemab (75). No estudo Clarity AD, a ARIA sintomática foi observada em 3% dos doentes tratados com lecanemab, sendo considerada grave em apenas 0,7% dos casos. Os sintomas mais comuns incluíram cefaleia, confusão, alterações visuais, tonturas, náuseas e dificuldade na marcha, no entanto a maioria dos episódios resolveu-se ao longo do período de observação. Verificou-se que a ARIA-H (depósito de hemossiderina, que se manifesta como micro-hemorragias ou siderose superficial), quando associada à ARIA-E (caracterizada por edema cerebral ou derrames sulcais detetados por ressonância magnética), tende a ocorrer de forma precoce, geralmente nos primeiros seis meses de tratamento. Contudo, não se observou um aumento da incidência de ARIA-H isolada em comparação com o grupo placebo (75). A maioria dos casos de ARIA-E ocorreram durante os primeiros três meses de tratamento, apresentando, em geral, gravidade ligeira a moderada. Estes eventos foram mais frequentes em indivíduos portadores homozigotos do alelo ApoEε4, tendo sido registados eventos graves em cerca de 3% dos homozigotos, contrastando com cerca de 1% dos heterozigotos e não portadores. Por este motivo, recomenda-se o teste para o status do ApoEε4 antes do início do tratamento, de modo a orientar a avaliação do risco e permitir uma discussão informada entre o médico e o doente. Adicionalmente, deve ser considerado cuidadosamente o uso de lecanemab em doentes sob terapia anticoagulante ou antiplaquetária, bem como em indivíduos com sinais de angiopatia amiloide cerebral na ressonância magnética, dado o risco acrescido de hemorragia intracerebral. A mesma prudência aplica-se à administração de agentes trombolíticos em doentes já sob tratamento com lecanemab (75).

O perfil observado durante os 36 meses manteve-se consistente com o registado no Clarity AD, sem a identificação de novos riscos clínicos relevantes. O estudo de extensão a longo prazo encontra-se ainda em curso, prevendo-se a continuação da monitorização até 48 meses (75).

5. Conclusão

A doença de Alzheimer representa um dos maiores desafios científicos da atualidade, sobretudo num contexto de envelhecimento populacional. Trata-se de uma doença progressiva e irreversível, o que tem impulsionado a investigação de novas abordagens terapêuticas capazes de modificar o curso da doença. O lecanemab destaca-se como um avanço relevante ao atuar seletivamente sobre as formas solúveis do peptídeo βA , responsáveis pela neurotoxicidade e progressão da doença.

Os resultados do estudo Clarity AD demonstraram que o lecanemab reduz significativamente o declínio cognitivo e funcional em doentes com Alzheimer em fase inicial ou CCL devido à doença de Alzheimer, confirmando o seu potencial como terapia modificadora da doença. Apesar da necessidade de monitorização rigorosa devido ao risco de efeitos adversos nomeadamente ARIA, o seu perfil de segurança é considerado favorável.

Assim, ainda que o lecanemab não constitua uma cura para a doença de Alzheimer, o seu desenvolvimento representa um passo importante na transição de terapias sintomáticas para estratégias que alteram a evolução da doença, abrindo caminho para novas abordagens terapêuticas que visam preservar a função cognitiva e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Tema 2 – Tratamento e profilaxia farmacológica do herpes zoster

1. Enquadramento geral

Estima-se que cerca de um terço da população mundial venha a desenvolver pelo menos um episódio de herpes zoster ao longo da vida. Na Europa, a incidência anual situa-se entre 2 e 4,6 casos por cada 1000 habitantes, sem que se observem variações geográficas significativas. A frequência da doença aumenta de forma progressiva com a idade, acompanhando o declínio da resposta imunitária celular, sobretudo a partir dos 50 anos. Entre os indivíduos com mais de 85 anos, a probabilidade de ocorrência pode atingir aproximadamente metade da população (76).

No decorrer do meu estágio em farmácia comunitária, surgiu um caso de um utente que procurou aconselhamento por suspeitar estar a desenvolver sintomas compatíveis com o herpes zoster. Esta situação evidenciou a importância do farmacêutico comunitário possuir um conhecimento aprofundado sobre a patologia, incluindo a sua prevenção e as medidas farmacológicas disponíveis, de forma a prestar um aconselhamento adequado e contribuir para a redução das complicações associadas à doença.

2. Vírus varicela-zoster: patogénese e transmissão

O vírus varicela-zoster (VZV), também designado vírus herpes humano tipo 3, é um herpesvírus humano neurotrópico, pertencente à sub-família *α -herpesvirinae* e que se encontra distribuído mundialmente. É o agente etiológico responsável por duas patologias distintas: a varicela, que corresponde à infeção primária e ocorre, geralmente em crianças e o herpes zoster, resultante da reativação do vírus latente no organismo (77).

O genoma do VZV é composto por aproximadamente 125 mil pares de bases de DNA linear de dupla hélice, envolvido por um nucleocapsídeo constituído por 162 capsómeros. Trata-se de um vírus exclusivamente humano, com elevada afinidade celular, capaz de infetar principalmente células epiteliais, linfócitos T e neurónios ganglionares. A penetração do vírus nas células neuronais ocorre através do proteoglicano de sulfato de heparano e pela ativação da via do glicogénio sintase cinase 3. As glicoproteínas virais B, H e L integram o complexo responsável pela fusão nuclear, sendo essenciais para a replicação do vírus. Este mecanismo é responsável pela formação de novas partículas virais, que começam a ser libertadas após 9 a 12 horas desde a infeção da célula hospedeira (77).

A transmissão do VZV ocorre entre indivíduos através do contacto direto com as lesões vesiculares, que contêm uma grande quantidade de partículas virais livres infecciosas ou por via respiratória através da inalação de gotículas ou aerossóis contaminados (78).

Durante a infeção primária, o VZV infeta inicialmente as células epiteliais da mucosa do trato respiratório superior, onde é reconhecido pelas células dendríticas. Estas células conduzem o vírus até aos tecidos linfóides, em particular às amígdalas, onde infetam os linfócitos T. As células T infetadas são predominantemente linfócitos T CD4⁺, caracterizados pela expressão de marcadores de ativação e de homing cutâneo, como o recetor de quimiocinas CCR4 e o antígeno leucocitário cutâneo. Desta forma, os linfócitos T infetados facilitam a disseminação do vírus para a pele, onde ocorre a replicação do VZV nas células da epiderme. É durante esta fase, que ocorre a libertação de partículas virais livres a partir das lesões vesiculares, contribuindo para a sua transmissão entre indivíduos. No entanto, o VZV é também capaz de infetar e ativar linfócitos T naïve, contribuindo assim para a expansão e disseminação viral (78).

O período de incubação da infeção por VZV varia, em média, de 10 a 21 dias, correspondendo ao intervalo entre a exposição ao vírus e o aparecimento das manifestações clínicas, entre as quais se destaca a típica erupção vesicular cutânea característica da varicela. À medida que o vírus se replica na epiderme, pode invadir as terminações nervosas sensoriais, penetrando nos axónios e deslocando-se até aos gânglios da raiz dorsal ou nervos cranianos. Nestas células, o VZV pode permanecer inativo durante décadas, até que fatores desencadeantes comprometam a imunidade celular, originando a reativação viral que caracteriza o herpes zoster (78).

3. Herpes Zoster

3.1 Fisiopatologia

O herpes zoster, também conhecido por zona, é uma doença infecciosa que corresponde à reativação do VZV, que permanece latente nos gânglios sensoriais após a infecção inicial (79).

A reativação do VZV ocorre predominantemente devido à diminuição da resposta imunitária mediada por células T, sendo, por isso, mais frequente em indivíduos idosos, imunocomprometidos ou submetidos a terapêuticas imunossupressoras. Nestes grupos, a doença tende a apresentar-se de forma mais severa e com maior probabilidade de complicações, incluindo neuralgia pós-herpética, perda visual ou auditiva e, ocasionalmente, vasculopatias (79). Adicionalmente, a presença de antecedentes familiares e o sexo feminino têm sido associados a um maior risco de desenvolver a doença, refletindo uma predisposição individual acrescida para a reativação do vírus (80).

A evolução clínica do herpes zoster pode ser dividida em três fases distintas: prodrômica, eruptiva aguda e crônica. Na fase prodrômica, observam-se sintomas, como dor, ardor ou formigueliro, localizados ao longo do dermatomo afetado, surgindo geralmente pelo menos dois dias antes do aparecimento das lesões cutâneas. Podem ainda ocorrer manifestações sistêmicas inespecíficas, incluindo cefaleia, mal-estar e sensibilidade à luz. Durante a fase eruptiva aguda, surgem múltiplas vesículas dolorosas e de aspeto umbilicado sobre uma base eritematosa, que tendem a romper-se, ulcerar e evoluir para crostas. Este é o período de maior transmissão do vírus. A dor associada costuma ser intensa e, frequentemente, resistente aos analgésicos. Em geral, a duração desta fase varia entre duas e quatro semanas, podendo a dor persistir após a resolução das lesões cutâneas. A fase crônica, também designada neuralgia pós-herpética, caracteriza-se por dor persistente superior a quatro semanas após o início da erupção. Os doentes podem relatar disestesia, parestesia ou sensações semelhantes a descargas elétricas, frequentemente incapacitantes e prolongadas por vários meses (77).

Na maioria dos casos, o diagnóstico é essencialmente clínico, baseado no padrão das lesões e na distribuição pelo dermatomo. Contudo, em apresentações atípicas ou quando não há erupção cutânea evidente, a reação em cadeia da polimerase (PCR) constitui um método laboratorial para confirmar a presença do VZV (77).

3.2 Complicações

O herpes zoster manifesta-se com maior frequência nos nervos torácicos, sendo esta a região mais frequentemente afetada. Em seguida, destaca-se o envolvimento da divisão oftálmica do nervo trigêmeo, designado por herpes zoster oftálmico, que pode provocar complicações oculares

potencialmente graves. A reativação do vírus também pode ocorrer no sétimo nervo craniano, originando um quadro clínico conhecido como síndrome de Ramsay Hunt, caracterizado pela associação entre paralisia facial periférica e zoster ótico. Nesses casos, surgem vesículas típicas no ouvido, frequentemente acompanhadas por perdas auditivas e alterações vestibulares, como vertigens ou desequilíbrio. Entre as complicações do herpes zoster, a mais relevante é a neuralgia pós-herpética (81). A sua prevalência varia entre 5% e 30%, sendo mais frequente em idosos, doentes com dor intensa na fase aguda, presença de pródromos ou lesões cutâneas extensas. Doentes com condições crônicas, como diabetes ou imunossupressão, podem apresentar quadros mais severos. A neuralgia pós-herpética pode durar meses ou anos e tem um impacto significativo na qualidade de vida, podendo estar associada a depressão, fadiga, alterações do sono, perda de apetite e isolamento social (76).

O desenvolvimento da neuralgia pós-herpética envolve diversos mecanismos fisiopatológicos. Inicialmente, a lesão das fibras nervosas periféricas e dos gânglios sensoriais compromete os mecanismos inibitórios normais da dor, favorecendo a transmissão exagerada de estímulos nociceptivos. Essa disfunção aumenta a sensibilidade à dor e provoca potenciais de ação espontâneos, fazendo com que estímulos normalmente inofensivos sejam percebidos como dolorosos. Além disso, o dano parcial das fibras nervosas provoca uma interrupção das vias sensoriais, que leva à sensibilização das fibras C. Essas fibras passam a responder com maior facilidade, aumentando tanto a frequência quanto a intensidade dos potenciais de ação, o que se manifesta como dor espontânea, mediada pelo sistema nervoso periférico e alodínia (82).

4. Tratamento do herpes zoster

4.1 Antivíricos

De forma geral, o tratamento do herpes zoster tem como principais objetivos limitar a evolução das lesões cutâneas, atenuar a intensidade da dor e prevenir complicações associadas à doença, em especial a neuralgia pós-herpética (82). A introdução de antivíricos contra o VZV representou um avanço significativo na redução da morbidade e mortalidade associadas ao herpes zoster, especialmente em indivíduos imunocomprometidos (83).

Nos casos de herpes zoster não complicado, o tratamento baseia-se na administração de antivirais por via oral, nomeadamente o aciclovir ou valaciclovir, devendo ser iniciados nas primeiras 72 horas após o aparecimento das manifestações clínicas. A introdução da terapia antiviral, após este intervalo, pode ser considerada quando se observam novas lesões ou em situações de maior risco de complicações, nomeadamente quando há envolvimento ocular (82).

Por outro lado, nos casos de herpes zoster complicado ou em doentes imunocomprometidos, recomenda-se o uso de aciclovir por via intravenosa como fármaco de primeira escolha, na dose de 10 a 15 mg/kg de peso corporal a cada 8 horas, durante 10 a 14 dias, podendo o tratamento ser iniciado mesmo após as 72 horas iniciais, dado o potencial de disseminação da infecção (82).

O aciclovir, um análogo sintético da 2'-desoxiguanosina, é um inibidor com elevada seletividade e potência contra o VZV, herpes simplex tipo 1 e 2 (HSV-1 e HSV-2) e o vírus Epstein-Barr. Tanto o aciclovir como o seu pró-fármaco, o valaciclovir, são considerados o tratamento e profilaxia de referência de patologias provocadas por VZV e HSV. Após a entrada celular, o aciclovir é convertido em monofosfato pela timidina quinase (TK) viral e posteriormente em trifosfato pelas quinases celulares, originando a forma ativa aciclovir-trifosfato. Este metabolito atua como análogo competitivo da desoxiguanosina trifosfato, sendo incorporado no DNA viral, interrompendo a sua elongação devido à ausência do grupo 3'-hidroxilo necessário ao prolongamento da cadeia, conforme ilustrado na **Figura 5** (83). Apesar da eficácia, o aciclovir apresenta uma biodisponibilidade oral reduzida (15–30%), o que exige doses elevadas e administrações frequentes, para garantir concentrações plasmáticas de aciclovir suficientes para exercer efeito inibitório sobre a replicação viral. Por outro lado, o valaciclovir, possui uma biodisponibilidade superior (≈54%), sendo rapidamente convertido em aciclovir após absorção intestinal, mediada pelo transportador de peptídeos hPEPT1. Ensaios clínicos evidenciam eficácia e segurança equivalentes às do aciclovir, com a vantagem de permitir regimes posológicos mais simples e, deste modo, maior adesão terapêutica (83).

O penciclovir é um análogo da 2'-desoxiguanosina, com estrutura e mecanismo de ação semelhante ao do aciclovir. O seu trifosfato ativo atua como um inibidor competitivo da DNA polimerase viral, competindo com a desoxiguanosina trifosfato e incorporando-se ao DNA em replicação. Ao contrário do aciclovir, o penciclovir não causa terminação imediata da cadeia, uma vez que a sua estrutura contém dois grupos hidroxilos na cadeia lateral acíclica, permitindo um prolongamento limitado da síntese de DNA viral (**Figura 5**). Devido à fraca absorção oral do penciclovir, foi desenvolvido o famciclovir, o seu pró-fármaco diacetilado e 6-desoxigenado, com uma biodisponibilidade oral aproximadamente de 77%. Após administração, o famciclovir é rapidamente absorvido e convertido em penciclovir através de reações enzimáticas de desacetilação e oxidação mediadas por esterases intestinais e pela aldeído oxidase hepática (83). Ensaios clínicos confirmam que o famciclovir apresenta uma boa tolerabilidade e eficácia comparável à do aciclovir no tratamento e na prevenção de infecções por VZV, HSV-1 e HSV-2 (83).

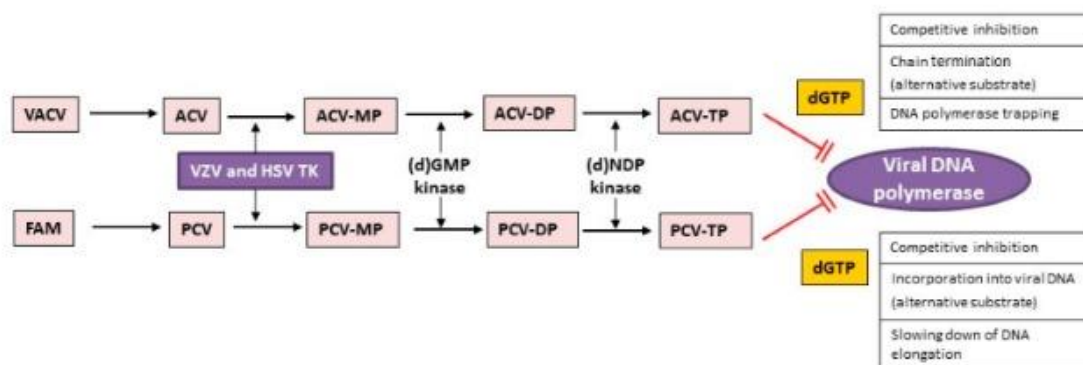


Figura 5 - Mecanismo de ação dos fármacos valaciclovir (VACV), aciclovir (ACV), famciclovir (FAM) e penciclovir (PCV). Retirado de (83)

Estes antivíricos requerem várias administrações diárias, frequentemente entre três e cinco vezes por dia e estes esquemas devem ser ajustados em doentes com função renal diminuída (tabela 3) (82).

Tabela 3 - Esquemas terapêuticos habitualmente utilizados no tratamento do herpes zoster (82).

Fármacos	Dosagem (via oral)	Duração do tratamento
Aciclovir	800 mg, 5 vezes ao dia	7 dias
Valaciclovir	1000 mg, 3 vezes ao dia	7 dias
Famciclovir	500 mg, 3 vezes ao dia	7 dias

Adicionalmente, vários países europeus aprovaram a brivudina para o tratamento do herpes zoster. A brivudina é um análogo nucleosídico da timidina e apresenta elevada seletividade contra o VZV e o HSV-1. A sua atividade antiviral depende da fosforilação pela timidina quinase viral, que converte o fármaco em monofosfato e, subsequentemente, em difosfato e trifosfato por ação de quinases celulares. O metabolito ativo, brivudina-trifosfato, atua como um inibidor competitivo da DNA polimerase viral, competindo com o substrato natural desoxitimidina trifosfato. Esta competição impede a incorporação de desoxitimidina trifosfato e resulta na síntese de DNA viral defeituoso e incapaz de sustentar a replicação (83).

Uma limitação importante do uso da brivudina é a sua interação medicamentosa potencialmente fatal com o 5-fluorouracilo e o seu pró-fármaco, a capecitabina. O principal metabolito da brivudina, a bromoviniluracila (BVU), é um potente inibidor da di-hidropirimidina desidrogenase, enzima responsável pela degradação do 5-fluorouracilo. A inibição da di-hidropirimidina leva à acumulação de 5-fluorouracilo e prolonga significativamente o seu tempo de semi-vida, podendo causar toxicidade grave ou, até mesmo ser fatal. Assim, o uso concomitante de brivudina com 5-FU ou capecitabina é estritamente contraindicado (83).

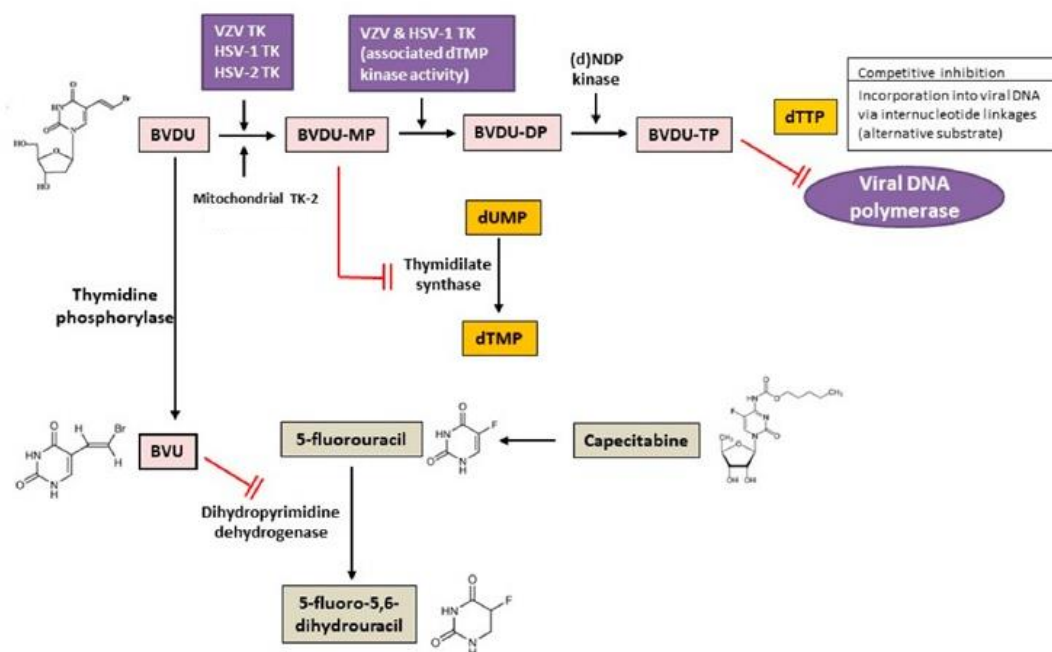


Figura 6 - Mecanismo de ação da brivudina (BVDU). Retirado de (83)

4.2 Analgésicos

O controlo adequado da dor durante a fase aguda do herpes zoster é um dos fatores que pode contribuir para diminuir o risco e a intensidade da neuralgia pós-herpética. Em situações de menor gravidade, podem ser utilizados fármacos analgésicos, como paracetamol ou anti-inflamatórios não esteroides. Contudo, a sua escolha deve avaliar o perfil clínico do doente, em particular o risco gastrointestinal e cardiovascular. Quando a dor é moderada a intensa, poderá ser necessário recorrer a analgésicos opioides. Apesar da sua eficácia, estes fármacos estão associados a diversas reações adversas, incluindo alterações digestivas (náuseas, vômitos ou obstipação), sedação, confusão e tonturas. Além disso, a utilização inadequada ou sobredosagem acarreta um risco significativo de toxicidade (84).

4.3 Fármacos adjuvantes

Em determinadas circunstâncias clínicas, podem ainda ser considerados outros fármacos de suporte, como os glucocorticoides, cuja utilização depende da avaliação individual do doente e da gravidade do quadro clínico (76). A sua utilização pode atenuar a dor na fase inicial e favorecer uma recuperação mais rápida, mas nunca deve substituir a terapêutica antiviral. No herpes zoster oftálmico, as formulações tópicas são úteis para controlar a inflamação local (84).

A evidência que apoia o uso de antidepressivos tricíclicos na fase aguda do herpes zoster para prevenir neuralgia pós-herpética é muito limitada. Os poucos dados disponíveis, centrados num único ensaio com amitriptilina, sugerem possível benefício, mas apresentam várias limitações que comprometem a fiabilidade dos resultados. Assim, não é possível afirmar eficácia consistente, e o

perfil de efeitos adversos destes fármacos, sobretudo nos idosos, reforça a necessidade de cautela e de novos estudos (76).

5. Vacinação

O envelhecimento é considerado um dos principais fatores para a redução progressiva do sistema imunológico, o que contribui para o aumento da incidência de herpes zoster em indivíduos com idade superior a 50 anos. O processo de senescência imunológica caracteriza-se, de forma geral, por um estado pró-inflamatório, por respostas menos eficazes às vacinas e por uma diminuição da capacidade de defesa contra agentes infecciosos, o que se traduz numa maior vulnerabilidade a diversas patologias. No caso específico do herpes zoster, verifica-se um declínio da imunidade mediada por células T dirigidas ao VZV à medida que a idade avança (85).

A vacinação constitui atualmente a estratégia mais eficaz para prevenir o herpes zoster e as suas complicações. De momento, encontram-se disponíveis duas vacinas destinadas ao reforço da imunidade celular específica contra o VZV, a vacina viva atenuada (Zostavax) e a vacina recombinante (Shingrix) (83). A primeira vacina desenvolvida para este fim foi a Zostavax, que obteve aprovação em 2006. Após mais de uma década, surgiu uma nova vacina, a Shingrix, cuja aprovação pela FDA ocorreu em outubro de 2017, para utilização em adultos com 50 anos ou mais (85).

5.1 Vacina viva atenuada - Zostavax

A administração da vacina viva atenuada contra o herpes zoster induz uma resposta imunológica mediada por linfócitos T CD4+ específicos para o VZV. Essa resposta atinge o seu ponto máximo após uma a quatro semanas da vacinação, caracterizando-se pela expansão de células T CD4+ de memória com elevada reatividade a diversas proteínas estruturais do vírus, entre as quais destacam-se as glicoproteínas E, B, H, M e I. Esses resultados demonstram que a Zostavax é capaz de promover um aumento de células T CD4+ de memória e assim, desencadear uma resposta celular adaptativa mais rápida e eficaz (86).

A vacina foi inicialmente aprovada para indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, tendo a sua indicação sido posteriormente alargada a adultos com mais de 50 anos. No entanto, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) dos Estados Unidos manteve a recomendação restrita à população acima dos 60 anos, devido à incerteza quanto à durabilidade da proteção observada em faixas etárias mais jovens (86).

Os principais ensaios clínicos de fase III, o Estudo de Prevenção do Herpes Zoster e o Ensaio de Eficácia e Segurança da Zostavax, demonstraram eficácia de 51% na prevenção do herpes zoster

em indivíduos com 60 anos ou mais, e de aproximadamente 70% na faixa etária entre 50 e 59 anos. Contudo, verificou-se uma redução progressiva da eficácia com o avançar da idade, atingindo 37,6% nos participantes com 70 anos ou mais e apenas 18% nos maiores de 80 anos (86).

Por se tratar de uma vacina de vírus vivo atenuado, o seu uso é contraindicado em pessoas com imunodeficiência primária ou adquirida, bem como naquelas submetidas a terapias imunossupressoras. Situações como leucemias, linfomas, infecção por VIH/SIDA, deficiências da imunidade celular, gravidez e tuberculose ativa constituem contraindicações absolutas. Nesses casos, a inoculação pode não apenas falhar em conferir proteção, mas também aumentar o risco de reativação viral, havendo relatos de casos fatais em indivíduos imunocomprometidos. Além disso, foram descritos efeitos adversos graves mesmo em idosos imunocompetentes, o que limita significativamente a utilização clínica da Zostavax em populações mais vulneráveis (86).

A administração da Zostavax pode estar associada a manifestações locais leves e autolimitadas, como sensibilidade, inchaço, vermelhidão ou comichão no local de aplicação. Em casos pouco frequentes, foram observados episódios de herpes zoster e erupções cutâneas disseminadas em indivíduos imunocompetentes (84).

5.2 Vacina recombinante inativada - Shingrix

Em 2017, a FDA autorizou o uso da Shingrix, uma vacina recombinante, que não contém o vírus vivo e é constituída por uma variante da glicoproteína E do VZV associada a um sistema adjuvante AS01B. A partir de 2018, a vacina recombinante contra o herpes zoster passou a integrar formalmente as recomendações de imunização dos Centros de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC). Nesse mesmo ano, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) incorporou-a às suas orientações para a prevenção do herpes zoster em adultos a partir dos 50 anos. Posteriormente, em 2021, a FDA alargou a autorização de uso da vacina recombinante, permitindo a sua administração a pessoas imunocomprometidas com idade igual ou superior a 18 anos. Ainda em 2021, o Comitê Consultivo sobre Práticas de Imunização (ACIP) emitiu uma atualização que contempla um esquema vacinal de duas doses para indivíduos imunocomprometidos com 19 anos ou mais (86).

A vacina recombinante contra o herpes zoster foi concebida para estimular a imunidade contra o VZV através da apresentação da glicoproteína E, um antígeno expresso nas células infetadas e reconhecido pelo sistema imunitário, quer por linfócitos T, quer por anticorpos. O desempenho imunológico da vacina recombinante depende do sistema adjuvante AS01B, que combina dois componentes bioativos, a saponina QS-21, isolada da *Quillaja saponaria*, e o 3-O-desacil-4'-monofosforil lipídio A, um agonista do recetor toll-like tipo 4. A interação entre a saponina QS-21 e

o agonista do recetor toll-like tipo 4 potencia a ativação das vias imunológica inatas e gera um ambiente favorável à expansão de linfócitos T CD4+, além de favorecer a produção de anticorpos. Estudos recentes mostram ainda que a vacinação com Shingrix contribui para o aumento de células B, reforçando a resposta humoral e fortalecendo a proteção imunológica mediada por anticorpos (86).

A vacina recombinante é administrada por via intramuscular e requer duas doses para completar o esquema imunológico, sendo a segunda efetuada entre dois e seis meses após a dose inicial. Esta vacina pode igualmente ser utilizada em pessoas previamente vacinadas com Zostavax, desde que tenha decorrido um intervalo mínimo de dois meses desde a vacinação (86).

Nos doentes imunocomprometidos, que necessitem de um reforço na proteção contra o herpes zoster, é possível encurtar o intervalo de administração entre as duas doses, para pelo menos 1 mês. Caso o período entre a primeira e a segunda dose ultrapasse os seis meses, a vacinação não necessita de ser reiniciada, apenas deve ser administrada a dose em falta logo que possível. Por outro lado, se a segunda dose tiver sido administrada menos de quatro semanas desde a primeira, será necessária uma dose adicional para garantir o esquema vacinal (86).

Em adultos imunocompetentes com idade ≥ 50 anos, a Shingrix demonstra uma eficácia de 97,2% e uma redução do risco de desenvolver neuralgia pós-herpética, em 91,2% (82). A vacina pode provocar reações locais, como dor, vermelhidão e edema no local de administração, as quais podem interferir temporariamente nas atividades diárias, tendo sido reportado em 9,4% dos vacinados. Alguns participantes também referiram sintomas sistémicos, incluindo fadiga, mialgia, cefaleia, tremores, febre e sintomas gastrointestinais, que geralmente desaparecem dentro de dois a três dias. O risco de manifestações leves a moderadas é superior ao observado com a Zostavax, embora não se verifiquem diferenças na ocorrência de eventos adversos graves. Atualmente, as informações disponíveis sobre segurança, eficácia e duração da resposta imunitária permanecem relativamente restritas (84). A **tabela 4** apresenta um resumo das características das duas vacinas atualmente disponíveis contra o herpes zoster (83).

Tabela 4 - Comparação das características das vacinas disponíveis contra o herpes zoster (83).

Vacinas contra herpes zoster	Zostavax [®]	Shingrix [®]
Ano de aprovação pela FDA	2006	2017
Fabricante	Merck	GSK
Tipo	Vacina viva atenuada	Vacina recombinante inativada

Componentes da vacina	Cepa Oka (19.400 PFU)	Glicoproteína E do VZV
Número de doses administradas	1 dose	2 doses (com intervalo de 2 a 6 meses)
Diluyente	Água estéril	Adjuvante AS01B
Administração	Via subcutânea	Via intramuscular
Idade recomendada	- Aprovado pela FDA: ≥50 anos de idade - Recomendação do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças: ≥60 anos de idade	- Aprovado pela FDA: ≥50 anos de idade - Recomendação do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças: ≥60 anos de idade
Eficácia	- Prevenção do herpes zoster Faixa etária de 50 a 59 anos: 70% Faixa etária de 60 a 69 anos: 51% Faixa etária de 70 a 79 anos: 38% Idade ≥80 anos: 18% - Proteção neuralgia pós-herpética Faixa etária de 60 a 69 anos: 51% Faixa etária de 70 a 79 anos: 64% Idade ≥80 anos: 41% No geral: 51%	- Prevenção do herpes zoster Faixa etária de 50 a 59 anos: 97,2% Faixa etária de 60 a 69 anos: 96,6% Faixa etária de 70 a 79 anos: 91,3% Idade ≥80 anos: 91,4% - Proteção neuralgia pós-herpética Idade ≥ 50 anos: 91,2% Idade ≥ 70 anos: 88,8%
Contraindicações	- Histórico de reação alérgica grave a qualquer componente da vacina - Pacientes imunocomprometidos - Histórico familiar de imunodeficiências congénitas - Mulheres grávidas ou em período de amamentação	- Histórico de reação alérgica grave a qualquer componente da vacina - Mulheres grávidas ou em período de amamentação - Pessoas que atualmente têm herpes zoster
Possíveis efeitos colaterais	Mais comuns: - Dor, vermelhidão e inchaço no local da injeção - Dor muscular - Dor de cabeça - Tremores - Febre	Mais comuns: - Dor, vermelhidão, inchaço, calor ou comichão no local da injeção - Dor de cabeça

6. Conclusão

O herpes zoster representa uma importante causa de morbidade, sobretudo em pessoas idosas e em indivíduos imunocomprometidos, estando frequentemente associado a dor intensa e risco de complicações, entre as quais se destaca a neuralgia pós-herpética. O conhecimento da patogênese do VZv, da sua forma de transmissão e das principais manifestações clínicas é fundamental para uma abordagem atempada e adequada da doença.

A terapêutica antiviral, quando iniciada precocemente, permite reduzir a duração das lesões cutâneas, atenuar a dor aguda e diminuir a probabilidade de complicações. O recurso a analgésicos e, em situações específicas, a fármacos adjuvantes, é essencial para o controlo da dor e para a melhoria da qualidade de vida dos doentes. No entanto, a prevenção continua a ser a estratégia mais eficaz na redução do impacto do herpes zoster, sobretudo através da vacinação, com destaque para a vacina recombinante, que apresenta maior eficácia e pode ser utilizada em grupos de risco, incluindo doentes imunocomprometidos.

Neste contexto, o farmacêutico assume um papel fulcral no esclarecimento sobre os sinais e sintomas iniciais da doença, no aconselhamento sobre o uso correto dos antivíricos e analgésicos e ainda na promoção da vacinação. Isto contribui não só para a redução das complicações associadas ao herpes zoster, mas também para o reforço da literacia em saúde dos doentes.

Conclusão global

Com o término do meu estágio curricular, reconheço que esta experiência foi uma etapa importante e enriquecedora do meu percurso académico. Ao longo destes seis meses, desenvolvi competências técnicas e científicas que contribuíram para a minha formação enquanto futura farmacêutica, mas também para o meu crescimento pessoal.

O estágio em Farmácia Comunitária permitiu-me perceber o papel essencial do farmacêutico na promoção do uso correto dos medicamentos, na identificação precoce de problemas de saúde e na sensibilização para hábitos de vida saudáveis. A diversidade de casos e de utentes da Farmácia Sousa ajudou-me a melhorar a comunicação, o pensamento crítico e a capacidade de adaptação. Esta experiência fez-me perceber também a importância de conhecer os diferentes produtos de saúde e de procurar informação científica atualizada, de forma a garantir um aconselhamento de qualidade. Por reconhecer a relevância do farmacêutico na promoção da literacia em saúde, este estágio incentivou-me a desenvolver materiais informativos e participar em ações de sensibilização que ajudam a população a gerir melhor a sua saúde. A realização de rastreios e intervenções como a PIM reforçou a utilidade destas iniciativas no dia a dia da farmácia.

O estágio em Farmácia Hospitalar revelou-se igualmente desafiante, permitindo-me compreender a complexidade da terapêutica em ambiente hospitalar e a responsabilidade associada ao trabalho do farmacêutico. No Hospital CUF Porto, experienciei o papel do farmacêutico na otimização dos tratamentos, na colaboração com equipas multidisciplinares e na garantia da segurança dos doentes. O contacto com áreas como farmácia clínica, oncologia e distribuição logística mostrou-me a importância do rigor científico, da atualização constante e do trabalho em equipa.

Adicionalmente, o desenvolvimento das temáticas científicas, lecanemab no tratamento da doença de Alzheimer e o tratamento e profilaxia farmacológica do herpes zoster, evidenciou a necessidade do farmacêutico se manter constantemente atualizado, de forma a desempenhar a sua função de forma exímia.

Assim, ao concluir este relatório, sinto que termino o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas com a certeza de ter seguido o caminho certo e com grande motivação para iniciar a minha carreira profissional. Levo comigo a consciência da importância do papel do farmacêutico no sistema de saúde e o compromisso de contribuir para uma prática segura e baseada na melhor evidência científica.

Bibliografia

1. Menopausa. [cited 2025 Nov 6]; Available from: https://wells.pt/on/demandware.static/-/Sites-Wells-Library/default/v36e64e9ebb837cd2946da8edcc1256002ae5c2a3/EstudoMenopausa_Completo_LR.pdf
2. Davis SR, Pinkerton JA, Santoro N, Simoncini T. Menopause—Biology, consequences, supportive care, and therapeutic options. *Cell* [Internet]. 2023 Sep 14 [cited 2025 Nov 6];186(19):4038–58. Available from: <https://www.cell.com/action/showFullText?pii=S0092867423009054>
3. Khapre S, Deshmukh U, Jain S. The Impact of Soy Isoflavone Supplementation on the Menopausal Symptoms in Perimenopausal and Postmenopausal Women. *J Midlife Health* [Internet]. 2022 Apr [cited 2025 Nov 6];13(2):175–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36276627/>
4. Consenso Nacional sobre 2021 MENOPAUSA. 2021 [cited 2025 Nov 6]; Available from: <https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf>
5. Chen LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review. *Nutrients* 2019, Vol 11, Page 2649 [Internet]. 2019 Nov 4 [cited 2025 Nov 6];11(11):2649. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/11/11/2649/htm>
6. Chen LR, Chen KH, Cisneros-Zevallos L, Iriti M. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 3212 [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2025 Nov 6];22(6):3212. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/6/3212/htm>
7. Chan AYL, Gao L, Howard LM, Simonoff E, Coghill D, Ip P, et al. Maternal Benzodiazepines and Z-Drugs Use during Pregnancy and Adverse Birth and Neurodevelopmental Outcomes in Offspring: A Population-Based Cohort Study. *Psychother Psychosom* [Internet]. 2023 May 31 [cited 2025 Nov 6];92(2):113–23. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000529141>
8. Grigoriadis S, Graves L, Peer M, Mamisashvili L, Ruthirakuhan M, Chan P, et al. Pregnancy and Delivery Outcomes Following Benzodiazepine Exposure: A Systematic Review and Meta-

- analysis. *Can J Psychiatry* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Nov 6];65(12):821. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7658418/>
9. Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, Hoogendijk WJG, Mulder CL, Luik AI, et al. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2020 May 15 [cited 2025 Nov 6];269:18–27. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032719335050?via%3Dihub>
 10. Mechanism of Action of the Benzodiazepines - Neurotorium [Internet]. [cited 2025 Nov 6]. Available from: <https://neurotorium.org/image/mechanism-of-action-of-the-benzodiazepines-2/>
 11. Bauquier SH. Benzodiazepines. *Pharmacology in Veterinary Anesthesia and Analgesia* [Internet]. 2024 Jan 30 [cited 2025 Nov 6];60–74. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>
 12. Wang X, Zhang T, Ekheden I, Chang Z, Hellner C, Jan Hasselström, et al. Prenatal exposure to benzodiazepines and Z-drugs in humans and risk of adverse neurodevelopmental outcomes in offspring: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2025 Nov 6];137:104647. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763422001361?via%3Dihub>
 13. Iqbal MM, Aneja E. Psychiatry and Psychological Disorders Safety Profile of Benzodiazepines During Pregnancy. *J Psychiatry Psychiatr Disord* [Internet]. 2024;3(2). Available from: <https://www.mediresonline.org/>
 14. Boletim de Farmacovigilância. [cited 2025 Nov 6]; Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1277078/bf5-2-2trim2001.pdf/f0c5c60a-fbe3-4655-b060-03e1fdf620bb?version=1.1>
 15. Domínguez-Solís E, Lima-Serrano M, Lima-Rodríguez JS. Non-pharmacological interventions to reduce anxiety in pregnancy, labour and postpartum: A systematic review. *Midwifery* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2025 Nov 6];102:103126. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0266613821002060?via%3Dihub>
 16. Lipton RB, Gandhi P, Tassorelli C, Reuter U, Harriott AM, Holle-Lee D, et al. Early Improvements with Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine: Results from 3 Randomized Phase 3 Trials. *Neurology* [Internet]. 2024 Dec 23 [cited 2025 Nov

- 6];104(2):e210212. Available from:
<https://www.neurology.org/doi/pdf/10.1212/WNL.0000000000210212>
17. RCM-Aquipta [Internet]. [cited 2025 Nov 6]. Available from:
https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_pt.pdf
 18. Raja A, Asim R, Shuja MH, Raja S, Muhammad TS, Bajaj S, et al. Atogepant for migraine prevention: a meta-analysis of safety and efficacy in adults. *Front Neurol* [Internet]. 2024 [cited 2025 Nov 6];15:1468961. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11466836/>
 19. Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, et al. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol* [Internet]. 2024 Apr 1 [cited 2025 Nov 6];23(4):382–92. Available from:
<https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S1474442224000255>
 20. Boinpally R, Shebley M, Trugman JM. Atogepant: Mechanism of action, clinical and translational science. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];17(1):e13707. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10777605/>
 21. Baraldi C, Beier D, Martelletti P, Pellesi L. The preclinical discovery and development of atogepant for migraine prophylaxis. *Expert Opin Drug Discov* [Internet]. 2024 Jul 2 [cited 2025 Nov 7];19(7):783–8. Available from:
<https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.1080/17460441.2024.2365379>
 22. Schwedt TJ, Lipton RB, Ailani J, Silberstein SD, Tassorelli C, Guo H, et al. Time course of efficacy of atogepant for the preventive treatment of migraine: Results from the randomized, double-blind ADVANCE trial. *Cephalalgia* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];42(1):3. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8739573/>
 23. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* [Internet]. 2023 Sep 2 [cited 2025 Nov 7];402(10404):775–85. Available from:
<https://www.thelancet.com/action/showFullText?pii=S0140673623010498>

24. Hospital CUF Porto revalida acreditação internacional | CUF [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://www.cuf.pt/noticias/hospital-cuf-porto-revalida-acreditacao-internacional>
25. Avaliação da função renal [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function?search=insuficiencia>
26. Lang T, Zawada AM, Theis L, Braun J, Ottlinger B, Kopperschmidt P, et al. Hemodiafiltration: Technical and Medical Insights. Bioengineering (Basel) [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Nov 7];10(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36829639/>
27. Technical aspects of hemodiafiltration - UpToDate.
28. Altrich C. Hemodiafiltration: Advantages and Limitations. Intern Med Open Access [Internet]. 2023 Apr 11 [cited 2025 Nov 7];13(2):1–1. Available from: <https://www.longdom.org/open-access/hemodiafiltration-advantages-and-limitations-100681.html>
29. Degoricija S. About Drug Dialyzability. About drug dialyzability Acta Clin Croat. 2003;42(3):257–67.
30. Jager NGL, Zandvliet AS, Touw DJ, Penne EL. Optimization of anti-infective dosing regimens during online haemodiafiltration. Clin Kidney J [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2025 Nov 7];10(2):282–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28396747/>
31. RCM Hemosol B0 [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
32. RCM Phoxilium [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
33. Fuqua SA, Schiff R, Burstein HJ. Mechanisms of action of selective estrogen receptor modulators and down-regulators. UpToDate. 2023 Feb.
34. 32-Breast adjuvant tamoxifen | eviQ [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://www.eviq.org.au/medical-oncology/breast/neoadjuvant-adjuvant/32-breast-adjuvant-tamoxifen#indications-and-patient-population>
35. Mulder TAM, de With M, Del Re M, Danesi R, Mathijssen RHJ, van Schaik RHN. Clinical CYP2D6 Genotyping to Personalize Adjuvant Tamoxifen Treatment in ER-Positive Breast Cancer Patients: Current Status of a Controversy. Cancers 2021, Vol 13, Page 771 [Internet].

- 2021 Feb 12 [cited 2025 Nov 7];13(4):771. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/4/771/htm>
36. Wedret JJ, Tu TG, Paul D, Rousseau C, Bonta A, Bota RG. Interactions between antidepressants, sleep aids and selected breast cancer therapy. *Ment Illn* [Internet]. 2019 [cited 2025 Nov 7];11(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31281608/>
 37. Henderson SL, Teft WA, Kim RB. Profound reduction in tamoxifen active metabolite endoxifen in a breast cancer patient treated with rifampin prior to initiation of an anti-TNF α biologic for ulcerative colitis: a case report. *BMC Cancer* 2016 16:1 [Internet]. 2016 May 11 [cited 2025 Nov 7];16(1):1–6. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-016-2342-x>
 38. Gryn SE, Teft WA, Kim RB. Profound reduction in the tamoxifen active metabolite endoxifen in a patient on phenytoin for epilepsy compared with a CYP2D6 genotype matched cohort. *Pharmacogenet Genomics* [Internet]. 2014 [cited 2025 Nov 7];24(7):367–9. Available from: https://journals.lww.com/jpharmacogenetics/fulltext/2014/07000/profound_reduction_in_the_tamoxifen_active.5.aspx
 39. Panahi L, Saenz II JA, Nguyen N, Udeani G, Surani S. Hypercoagulation from Concomitant Administration of Tamoxifen and Warfarin. *Cureus* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2025 Nov 7];12(5). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32542167/>
 40. Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2020 Mar 27 [cited 2025 Nov 7];117(13):225. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7196841/>
 41. Glaucoma - Distúrbios oftalmológicos - Manual MSD Versão Saúde para a Família [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-oftalmol%C3%B3gicos/glaucoma/glaucoma>
 42. Wagner I V., Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the Diagnosis and Management of Glaucoma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 7];6(6):618. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9673042/>
 43. Gedde SJ, Feuer WJ, Lim KS, Barton K, Goyal S, Ahmed II, et al. Treatment Outcomes in the Primary Tube Versus Trabeculectomy (PTVT) Study After 5 Years of Follow-up.

- Ophthalmology [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 7];129(12):1344. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9691551/>
44. Song ZH, Xu SS, Li GY, Wang E Te, Li YM, Zhang C. Efficacy and Safety of the Intraoperative Application of Mitomycin in Glaucoma Patients with Trabeculectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Pharm Ther [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];2023(1):5249552. Available from: [/doi/pdf/10.1155/2023/5249552](https://doi/pdf/10.1155/2023/5249552)
 45. Crespo MA, Rapuano CJ, Syed ZA. Applications of Mitomycin C in Cornea and External Disease. Turk J Ophthalmol [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2025 Nov 7];53(3):175. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10286844/>
 46. Bell K, de Padua Soares Bezerra B, Mofokeng M, Montesano G, Nongpiur ME, Marti MV, et al. Learning from the past: Mitomycin C use in trabeculectomy and its application in bleb-forming minimally invasive glaucoma surgery. Surv Ophthalmol [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];66(1):109–23. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0039625720300898>
 47. Twarowski B, Herbet M. Inflammatory Processes in Alzheimer’s Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. Int J Mol Sci [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2025 Nov 7];24(7):6518. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10095343/>
 48. Breijyeh Z, Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease: Causes and Treatment. Molecules [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2025 Nov 7];25(24):5789. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7764106/>
 49. Duong S, Patel T, Chang F. Dementia: What pharmacists need to know. Canadian Pharmacists Journal : CPJ [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2025 Nov 7];150(2):118. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5384525/>
 50. Zheng Q, Wang X. Alzheimer’s disease: insights into pathology, molecular mechanisms, and therapy. Protein Cell [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Nov 7];16(2):83. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11786724/>
 51. Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. Neurobiology of Alzheimer’s disease. Indian J Psychiatry [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];51(1):55. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2738403/>
 52. Zhang J, Zhang Y, Wang J, Xia Y, Zhang J, Chen L. Recent advances in Alzheimer’s disease: mechanisms, clinical trials and new drug development strategies. Signal Transduction and

- Targeted Therapy 2024 9:1 [Internet]. 2024 Aug 23 [cited 2025 Nov 7];9(1):1–35. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-024-01911-3>
53. Kumar A, Sidhu J, Lui F, Tsao JW. Alzheimer Disease. StatPearls [Internet]. 2024 Feb 12 [cited 2025 Nov 7];1–27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
 54. Ratan Y, Rajput A, Maleysm S, Pareek A, Jain V, Pareek A, et al. An Insight into Cellular and Molecular Mechanisms Underlying the Pathogenesis of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. Biomedicines 2023, Vol 11, Page 1398 [Internet]. 2023 May 8 [cited 2025 Nov 7];11(5):1398. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/5/1398/htm>
 55. Silva MVF, Loures CDMG, Alves LCV, De Souza LC, Borges KBG, Carvalho MDG. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. Journal of Biomedical Science 2019 26:1 [Internet]. 2019 May 9 [cited 2025 Nov 7];26(1):1–11. Available from: <https://jbiomedsci.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12929-019-0524-y>
 56. Monteiro AR, Barbosa DJ, Remião F, Silva R. Alzheimer's disease: Insights and new prospects in disease pathophysiology, biomarkers and disease-modifying drugs. Biochem Pharmacol [Internet]. 2023 May 1 [cited 2025 Nov 7];211:115522. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006295223001132?via%3Dihub#s0015>
 57. Passeri E, Elkhoury K, Morsink M, Broersen K, Linder M, Tamayol A, et al. Alzheimer's Disease: Treatment Strategies and Their Limitations. Int J Mol Sci [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2025 Nov 7];23(22):13954. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9697769/>
 58. Knapskog AB, Engedal K, Selbæk G, Øksengård AR. Alzheimers sykdom – diagnostikk og behandling. Tidsskrift for Den norske legeforening [Internet]. 2021 Apr 29 [cited 2025 Nov 7];141(7). Available from: <https://tidsskriftet.no/2021/04/klinisk-oversikt/alzheimers-sykdom-diagnostikk-og-behandling>
 59. Se Thoe E, Fauzi A, Tang YQ, Chamyuang S, Chia AYY. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease. Life Sci [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Nov 7];276:119129. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320521001144#s0030>
 60. Söderberg L, Johannesson M, Nygren P, Laudon H, Eriksson F, Osswald G, et al. Lecanemab, Aducanumab, and Gantenerumab — Binding Profiles to Different Forms of Amyloid-Beta

- Might Explain Efficacy and Side Effects in Clinical Trials for Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Nov 7];20(1):195. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10119362/>
61. Vitek GE, Decourt B, Sabbagh MN. Lecanemab (BAN2401): an anti-beta-amyloid monoclonal antibody for the treatment of Alzheimer disease. *Expert Opin Investig Drugs* [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 7];32(2):89. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10275297/>
 62. Qiao Y, Chi Y, Zhang Q, Ma Y. Safety and efficacy of lecanemab for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 7];15:1169499. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10196238/>
 63. Regulador da UE apoia novo tratamento para a doença de Alzheimer, meses depois de o ter rejeitado | Euronews [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://pt.euronews.com/saude/2025/07/25/regulador-da-ue-apoia-novo-tratamento-para-a-doenca-de-alzheimer-meses-depois-de-o-ter-rej>
 64. Explore Mechanism of Action | LEQEMBI® (lecanemab-irmb) [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://www.leqembihcp.com/about-leqembi/mechanism-of-action>
 65. Leqembi | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/leqembi#authorisation-details>
 66. Cummings J, Apostolova L, Rabinovici GD, Atri A, Aisen P, Greenberg S, et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2025 Nov 7];10(3):362. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10313141/>
 67. Hayato S, Takenaka O, Sreerama Reddy SH, Landry I, Reyderman L, Koyama A, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses of amyloid positron emission tomography and plasma biomarkers for lecanemab in subjects with early Alzheimer's disease. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2025 Nov 7];11(12):1578. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9755918/>
 68. Villain N, Planche V, Lilamand M, Cordonnier C, Soto-Martin M, Mollion H, et al. Lecanemab for early Alzheimer's disease: Appropriate use recommendations from the French federation of memory clinics. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 2025 Apr 1 [cited 2025 Nov

- 7];12(4):100094. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S227458072500038X>
69. Dyck CH van, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2023 Jan 5 [cited 2025 Nov 7];22(3):142–3. Available from:
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2212948>
 70. Majid O, Cao Y, Willis BA, Hayato S, Takenaka O, Lalovic B, et al. Population pharmacokinetics and exposure–response analyses of safety (ARIA-E and isolated ARIA-H) of lecanemab in subjects with early Alzheimer's disease. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Nov 7];13(12):2111. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11646937/>
 71. Honig LS, Sabbagh MN, van Dyck CH, Sperling RA, Hersch S, Matta A, et al. Updated safety results from phase 3 lecanemab study in early Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2025 Nov 7];16(1):105. Available from:
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11084061/>
 72. Martins SB, Prado Bolognani MR, Adriana S, Pompéia J, Bueno S, Miranda OFA, et al. *Psicologia: Reflexão e Crítica Universidade Federal do Rio Grande do*. 2015 [cited 2025 Nov 7];28(3):444–53. Available from: <http://pearsonclinical.com>
 73. CHMP. RCM-Lecanemab. [cited 2025 Nov 7]; Available from:
<https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
 74. Cohen S, van Dyck CH, Gee M, Doherty T, Kanekiyo M, Dhadda S, et al. Lecanemab Clarity AD: Quality-of-Life Results from a Randomized, Double-Blind Phase 3 Trial in Early Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2025 Nov 7];10(4):771–7. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2274580724001675>
 75. Clarity AD Phase 3 Trial Data | LEQEMBI® (lecanemab-irmb) [Internet]. [cited 2025 Nov 7]. Available from: <https://www.leqembihcp.com/about-leqembi/study-2-clarity-ad>
 76. Luís JG, Martins BAC. Tratamento do herpes zoster e prevenção da nevralgia pós-herpética. *Revista Portuguesa de Clínica Geral* [Internet]. 2021 Oct 31;37(5):446–55. Available from:
<https://www.rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/12960>

77. Patil A, Goldust M, Wollina U. Herpes zoster: A Review of Clinical Manifestations and Management. *Viruses* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2025 Nov 7];14(2):192. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8876683/>
78. Tommasi C, Breuer J. The Biology of Varicella-Zoster Virus Replication in the Skin. *Viruses* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2025 Nov 7];14(5):982. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9147561/>
79. Własiuk P, Giannopoulos K. Herpes zoster infections: epidemiology, diagnostics, and prophylaxis in light of a growing clinical problem. *Hematology in Clinical Practice* [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 7];14:69–79. Available from: https://journals.viamedica.pl/hematology_in_clinical_practice/article/view/96862
80. Parikh R, Spence O, Giannelos N, Kaan I. Herpes Zoster Recurrence: A Narrative Review of the Literature. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Nov 7];14(3):569. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10965844/>
81. Kennedy PGE. The Spectrum of Neurological Manifestations of Varicella–Zoster Virus Reactivation. *Viruses* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Nov 7];15(8):1663. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10457770/>
82. Lim DZJ, Tey HL, Salada BMA, Oon JEL, Seah EJD, Chandran NS, et al. Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia—Diagnosis, Treatment, and Vaccination Strategies. *Pathogens* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2025 Nov 7];13(7):596. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11280284/>
83. Andrei G, Snoeck R. Advances and Perspectives in the Management of Varicella-Zoster Virus Infections. *Molecules* 2021, Vol 26, Page 1132 [Internet]. 2021 Feb 20 [cited 2025 Nov 7];26(4):1132. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/4/1132/htm>
84. Dayan RR, Peleg R. Herpes Zoster e neuralgia pós-herpética [Internet]. Vol. 129, *Postgraduate Medicine*. Taylor and Francis Inc.; 2017 [cited 2025 Nov 18]. p. 567–71. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_herpes_zoster_final_20749690815f9028ecdf473.pdf
85. Maltz F, Fidler B. Shingrix: A New Herpes Zoster Vaccine. *Pharmacy and Therapeutics* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2025 Nov 16];44(7):406. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6590925/>

86. Oleszko M, Zapolnik P, Czajka H. Herpes Zoster Vaccination: Insights into Efficacy, Safety, and Guidelines. *Vaccines* 2025, Vol 13, Page 477 [Internet]. 2025 Apr 28 [cited 2025 Nov 16];13(5):477. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/13/5/477/htm>

Anexos

Anexo 1 - Folheto informativo sobre exercício físico e doenças cardiovasculares.

Benefícios do exercício físico regular

- Fortalece o músculo cardíaco e otimiza a função respiratória;
- Reduz a pressão arterial e os triglicédeos no sangue;
- Diminui a probabilidade de desenvolver obesidade;
- Controla os níveis de açúcar no sangue e a ação da insulina, o que reduz o risco de diabetes tipo 2;
- Reduz os níveis de proteína C reativa, que está associada a processos inflamatórios e ao aumento do risco de doenças cardiovasculares;
- Aumenta o bem-estar psicológico e melhora a qualidade de vida.



Esses benefícios aplicam-se a pessoas de todas as idades.

Rastreio Cardiovascular

A **Farmácia Sousa** convida-o a realizar um rastreio gratuito de saúde cardiovascular.

Em que consiste o rastreio?

- Avaliação da pressão arterial;
- Medição de colesterol e triglicédeos;
- Verificação do índice de massa corporal (IMC);
- Orientação sobre riscos cardiovasculares;
- Aconselhamento sobre estilo de vida saudável.

Data: 11 de julho
Horário: Das 9h às 18h
Local: Farmácia Sousa – Avenida Dr. Francisco Sá Carneiro



EXERCÍCIO FÍSICO E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

SAÚDE • BEM-ESTAR



• O CORPO ALCANÇA O QUE A MENTE ACREDITA •

256 363 295
SOUSAFARMACIA@GMAIL.COM

Doença Cardiovascular

É a principal causa de morbilidade e mortalidade a nível mundial.

As doenças cardiovasculares englobam diversas patologias que comprometem o coração e os vasos sanguíneos, incluindo arritmias, cardiomiopatias, insuficiência cardíaca e aterosclerose, frequentemente culminando em eventos fatais como enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC).

Fatores de risco:

- Estilo de vida sedentário;
- Hipertensão;
- Tabagismo;
- Stress;
- Obesidade;
- Diabetes.



Exercício Físico

Refere-se a qualquer atividade planeada e repetida que envolve movimento do corpo, como caminhar, correr, pedalar, nadar ou até dançar.

A sua prática melhora a circulação sanguínea, fortalece o músculo cardíaco e ajuda a controlar fatores de risco como tensão arterial alta, colesterol elevado, entre outros.

Além disso, praticar exercício regularmente contribui para o bem-estar mental, reduz o stress e melhora a qualidade do sono — tudo isso tem um impacto direto na saúde do coração.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda-se pelo menos 150 a 300 minutos de exercício físico moderado por semana para melhorar a condição de saúde.



HONEST FITNESS STUDIO

910 997 379
Rua Francisco Alexandre
Ferreira, 241, 4400-496, Vila
Nova de Gaia
geral@honestfitnessstudio.pt





Hemodiafiltração no Contexto da Farmácia Hospitalar

Trabalho realizado por: Andreia Teixeira

01

INTRODUÇÃO À HEMODIAFILTRAÇÃO

Enquadramento Clínico
Indicações clínicas
Vantagens e limitações face à hemodiálise convencional

02

FUNCIONAMENTO DA TÉCNICA

Descrição dos principais componentes da máquina de HDF
Modos operatórios
Parâmetros técnicos ajustáveis e respetiva importância

03

IMPLICAÇÕES FARMACOLÓGICAS

Fatores que afetam a remoção de fármacos | Fármacos dializáveis vs. não dializáveis
Ajustes posológicos durante HDF | Monitorização terapêutica de fármacos
Fármacos dialisantes: Estabilidade e compatibilidade no circuito

04

GESTÃO LOGÍSTICA E PAPEL DA FARMÁCIA

Organização do stock e cadeia de abastecimento
Contribuições do farmacêutico clínico no processo de decisão terapêutica

05

PERSPETIVAS FUTURAS

Inteligência artificial e suporte à decisão clínica

Índice

Enquadramento Clínico^[1]

→ A **doença renal** pode ter várias etiologias e apresentar diversas manifestações clínicas.

Assintomática:

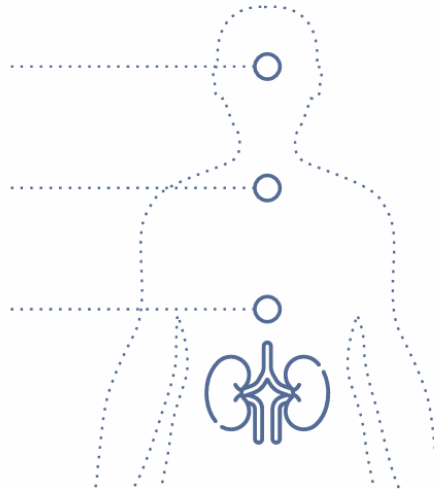
Detetada por exames de rotina:
Concentração sérica de creatinina elevada ou análise de urina anormal

Sintomas extra renais:

- Edema
- Hipertensão
- Uremia

Diretamente relacionado com o rim:

- Hematúria macroscópica
- Dor na região lombar



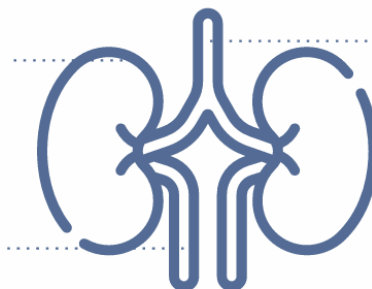
Enquadramento Clínico^[1]

→ A **doença renal** é avaliada tendo em conta a lesão, o grau de comprometimento da função renal e a velocidade da progressão.

O rim desempenha várias funções incluindo:

01 Excreção de resíduos nitrogenados: ureia, creatinina

02 Regulação do equilíbrio de fluidos e eletrólitos (sódio, potássio e hidrogénio)

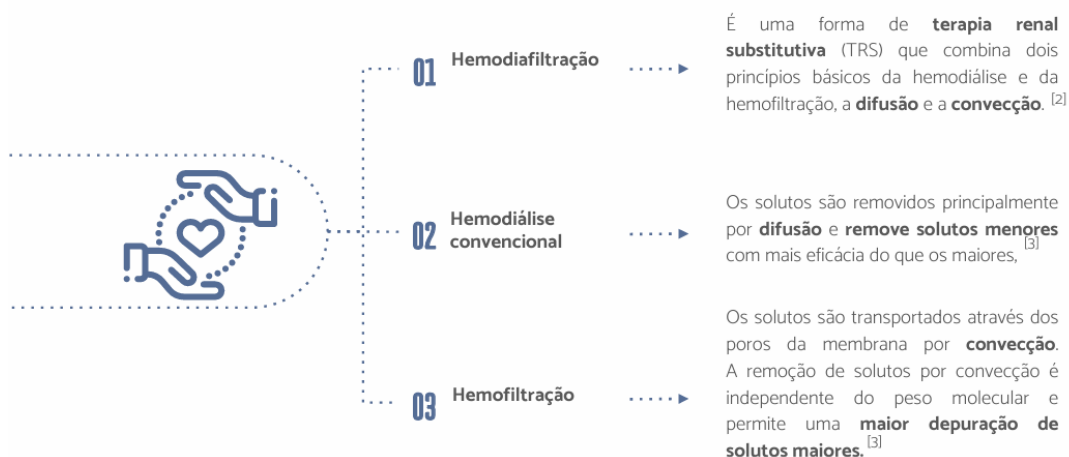


Secreta hormonas que regulam:

Pressão arterial (**renina**);
Produção de glóbulos vermelhos (**eritropoietina**);
Metabolismo de cálcio, fósforo e ósseo (**calcitriol**).

03

Hemodiafiltração (HDF)



Indicações clínicas^[3]

Lesão renal aguda

- É utilizada uma **terapia de substituição renal contínua**.
- O **infusato** é administrado a partir de **bolsas** e, por isso, é necessário regular a taxa de infusão independentemente da taxa de ultrafiltração. Isso requer um **controle preciso de ambas as taxas para evitar erros no balanço hídrico**.
- O uso de bolsas limita o volume convectivo que pode ser alcançado.

Doença renal crónica

- É utilizada uma **terapia de substituição renal crónica**.
- O **infusato** geralmente é gerado pela **máquina de diálise**, sendo conhecido como **HDF on-line (ol-HDF)**. A Ol-HDF é menos limitante em termos de volume convectivo do que o fluido em bolsa.
- Na **ol-HDF**, a bomba de infusão aciona tanto a ultrafiltração quanto a infusão de reposição e, portanto, **não pode induzir erros de equilíbrio de fluidos**.

Hemodiafiltração vs Hemodiálise^[4]



Vantagens

- Maior remoção de moléculas maiores;
- Associada a um menor risco de mortalidade por eventos cardiovasculares
- Melhora a estabilidade hemodinâmica;
- Maior remoção de fluidos, ajudando a manter o equilíbrio hídrico;
- Redução da inflamação.



Limitações

- Custo mais elevado associado ao procedimento;
- Requer um maior volume de fluido de substituição;
- Aumento do risco de infecção;
- Requisitos de infraestrutura.

Principais componentes da máquina^[5,6]

Componente	Descrição
Circuito sanguíneo extracorpóreo	Conduz o sangue do doente até ao dialisador e de volta ao organismo. Inclui lado arterial, bomba de sangue, sensores de pressão e lado venoso.
Dialisador	Contém uma membrana semipermeável onde ocorre a remoção de solutos e fluidos por difusão e convecção.
Máquina de HDF	Possui sistemas de monitorização e segurança de ar, sangue, condutividade e pressão; bombas de sangue e dialisato; um sistema de aquecimento; uma unidade de mistura e degaseificação de dialisato; e um sistema de balanço do ultrafiltrado. Fornecer fluido de reposição com o fluxo, temperatura e composição química pretendidas.
Sistema de purificação de água	Produz água para diálise garantindo que esteja em conformidade com os padrões químicos e microbiológicos estabelecidos.
Unidade de controlo eletrónico	Interface digital usada para configurar e monitorizar parâmetros do tratamento, como fluxos, tempo, ultrafiltração, entre outros.



Modos operatórios

- A HDF exige a administração de elevados volumes de fluido de reposição ou infusato.
- Este fluido deve ser obrigatoriamente **estéril** e **apirogénico**. [3]

HDF pós-diluição [2]

O fluido de substituição é administrado **após o sangue atravessar o dialisador**, no lado venoso.



Permite **elevada depuração convectiva**, promovendo a remoção eficaz de toxinas urémicas de médio peso molecular.



A elevada taxa de ultrafiltração pode **concentrar as proteínas plasmáticas**, aumentando a viscosidade sanguínea e a pressão oncótica.

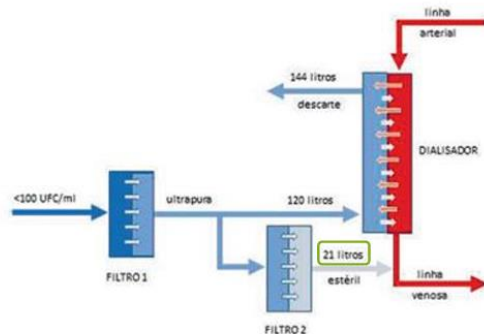


Figura 1. Esquema simplificado da modalidade de infusão de líquido de substituição pós-diluição [16]

Modos operatórios

HDF pré-diluição [2]

O fluido de substituição é infundido **antes do dialisador**, no lado arterial.



Reduz a **viscosidade sanguínea** e a **pressão oncótica**, protegendo a membrana semipermeável de coágulos e da formação de "membrana secundária".



A diluição do sangue **reduz a concentração de solutos**, o que diminui a eficiência da difusão e da convecção.

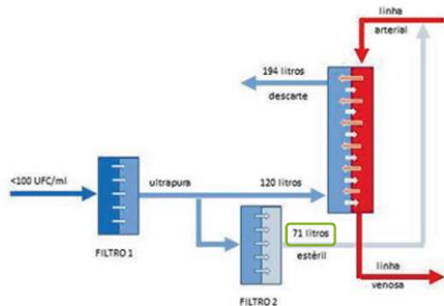


Figura 2. Esquema simplificado da modalidade de infusão de líquido de substituição pré-diluição [16]

HDF mista [2]

O fluido de substituição é **infundido simultaneamente em proporções diferentes, antes e depois do dialisador**, com o intuito de otimizar a taxa de depuração.

Parâmetros técnicos ajustáveis^[7]

01

Taxa de fluxo sanguíneo

Individualizado para cada doente, tendo em conta as características do acesso vascular e a presença de condições que aumentem a viscosidade sanguínea.

02

Fração de filtração

Relação entre a taxa de filtração unitária (UFR) e a taxa de fluxo sanguíneo e é definida como a fração da água plasmática que é filtrada durante a passagem do sangue pelo dialisador.

03

Tempo de tratamento

Variável importante para atingir o volume de convecção efetivo.

04

Controlo do volume

Gestão precisa das taxas de ultrafiltração e reposição de fluidos é crucial para prevenir hipovolemia ou sobrecarga de fluidos.

05

Controlo da temperatura

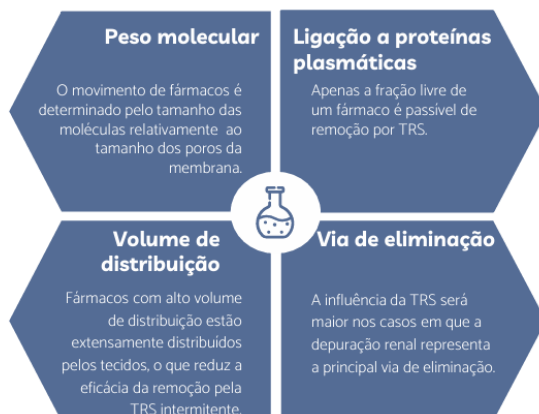
Relevante para prevenção de hipotermia.

06

Monitorização da pressão

Objetivo: prevenir a coagulação do filtro e aumentar a eficácia da remoção de solutos.

Fatores que afetam a remoção de fármacos^[8]



Fármacos dializáveis vs não dializáveis^[9]

→ A dialisabilidade é um parâmetro farmacocinético que indica o grau de remoção de um fármaco do sangue durante a HDF.

1

Peso molecular

Considerando que a HDF combina mecanismos de difusão e convecção, ela permite a remoção de moléculas com uma faixa mais ampla de pesos moleculares.

3

Volume de Distribuição

Fármacos com elevado volume de distribuição, normalmente devido à sua lipossolubilidade e baixa ligação a proteínas plasmáticas, são pouco dializáveis.

2

Ligação a proteínas

Fármacos com elevada ligação a proteínas terão uma concentração plasmática de fármaco livre menor para diálise. Isso faz com que sejam pouco dializáveis ou necessário múltiplas sessões.

4

Depuração plasmática

Embora a depuração plasmática possa ser benéfica, o seu aumento diminui a depuração por HDF.

Ajuste posológico durante HDF^[10]

→ O ajuste de dose durante a HDF deve considerar as **propriedades farmacodinâmicas** de cada fármaco.

Fármacos com depuração não renal
> 50%, não é necessário fazer ajustes na dose ou na frequência de administração.

Fármacos que são excretados principalmente na forma de metabolito ativo podem precisar de ajustar a dose para evitar a sua acumulação.

Fármacos não afetados pela insuficiência renal podem ser usados em doses habituais, devendo haver monitorização de sinais de aumento da sensibilidade ao fármaco ou efeitos adversos.

1

2

3

Ajuste posológico de antibióticos^[9]

→ A **subdosagem** de terapia anti-bacteriana pode comprometer os resultados do doente e promover o surgimento de **resistência bacteriana**.



Tempo acima da concentração mínima inibitória ($T > MIC$), como os β -lactâmicos;

1



Relação concentração máxima/MIC ($C_{m\acute{a}x}/MIC$), como os aminoglicosídeos

2



Relação entre a área sob a curva concentração-tempo e a MIC (AUC/MIC), como no caso da vancomicina.

3



MTF

A medição dos níveis de fármacos em amostras de sangue em intervalos específicos de modo a manter as concentrações dentro da faixa terapêutica.



Biomarcadores

Avaliação de metabolitos ou marcadores substitutos que refletem a exposição ou efeito farmacológico



Testes farmacogenéticos

Permitem identificar marcadores genéticos que influenciam a resposta terapêutica, permitindo uma terapêutica personalizada.



Testes rápidos

Possibilitam decisões clínicas imediatas



Técnicas de imagem

Avaliação da distribuição tecidual dos fármacos



Modelos farmacocinéticos e farmacodinâmicos

Oferecem suporte à previsão da concentração plasmática em função das características individuais e dos parâmetros da HDF

Monitorização terapêutica de fármacos^[11]

MTF: Principais Fármacos^[11]

Classe terapêutica	Fármaco	Considerações de monitorização
Antibióticos	Vancomicina	Requer MTF rigorosa devido à estreita janela terapêutica e risco de nefrotoxicidade.
	Aminoglicosídeos	Monitorização frequente dos níveis séricos para prevenir toxicidade, pois é depurado por HDF.
Anticoagulantes	Heparina	Acompanhamento do aPTT para controlar a anticoagulação terapêutica
	Varfarina	Monitorização do INR para evitar hemorragias e manter a eficácia anticoagulante.
Antiepiléticos	Fenitoína	MTF recomendado devido à farmacocinética não linear e ligação proteica alterada em uremia.
Cardiovasculares	Digoxina	Monitorização regular essencial devido à janela terapêutica estreita e risco de toxicidade em DRT.
	Betabloqueadores e IECAs	Podem requerer ajuste posológico conforme alterações de farmacocinética e depuração em doentes que realizam HDF.

Dialisantes: Estabilidade e compatibilidade^[12]



As soluções são compatíveis com membranas sintéticas de alto fluxo usadas na HDF, que garantem estabilidade térmica e resistência química.

Hemosol BO

Indicação terapêutica: Utilizada como solução de substituição em hemodiafiltração na insuficiência renal aguda em adultos e crianças de todas as idades.

Estabilidade: 24 horas a 22°C.

Fluxo para HDF: 500 - 3000 ml/hora

O equilíbrio eletrolítico e ácido-base do paciente deve ser monitorizado durante o uso, pois a solução é isenta de potássio e glicose.

Prismasol

Indicação terapêutica: Prismasol 2 mmol/l e 4 mmol/l Potássio são soluções utilizadas no tratamento de insuficiência renal como solução de reposição para hemodiafiltração e hemodiafiltração contínua.

Estabilidade: 24 horas a 22°C.

Fluxo para HDF: 500 - 3000 ml/hora

Phoxilium

Indicação terapêutica: Utilizado na terapia de substituição renal contínua de doentes em estado crítico com IRA, com o pH e a calémia normais e quando os doentes necessitam de suplemento de fosfato devido a perda de fosfato no ultrafiltrado no decurso da terapia de substituição renal contínua.

Estabilidade: 24 horas a 22°C.

Fluxo para HDF: 500 - 3000 ml/hora

Organização do stock e cadeia de abastecimento ^[13]



→ A gestão do stock de fármacos dialisantes, soluções de substituição e consumíveis utilizados na HDF envolve **planeamento rigoroso, monitorização contínua e coordenação entre equipas multidisciplinares.**

Para estes fármacos é essencial considerar:

- **Validade e estabilidade das soluções:**
- **Lotes e rastreabilidade**, para garantir a segurança dos doentes em caso de notificação de efeitos adversos;
- **Capacidade de armazenamento**, respeitando as condições ambientais ideais;
- **Sistema FEFO** (First Expired, First Out) para garantir a rotação dos produtos.

Contribuições do farmacêutico clínico ^[14]

- 1 Otimização da farmacoterapia**
O farmacêutico avalia a adequação, eficácia e segurança dos medicamentos prescritos, considerando fatores como função renal, interações medicamentosas, farmacocinética e estado clínico do doente.
- 2 Orientação do doente sobre a dosagem, administração, armazenamento e uso correto do medicamento**
- 3 Ajustes posológicos individualizados**
Com base em parâmetros clínicos e laboratoriais (como função renal residual, tipo de diálise e depuração de fármacos), o farmacêutico propõe ajustes de doses para garantir concentrações terapêuticas adequadas, especialmente para medicamentos com janela terapêutica estreita.
- 4 Monitorização terapêutica de fármacos (MTF)**
O farmacêutico colabora na monitorização de níveis séricos de fármacos como vancomicina, aminoglicosídeos, digoxina, entre outros, contribuindo para prevenir toxicidade ou subdosagem.



Perspetivas futuras^[15]

→ A **inteligência artificial** oferece oportunidades relevantes para otimizar os cuidados de saúde, tornando-os mais eficazes, acessíveis e sustentáveis.



Benefícios

Gestão mais eficiente de recursos hospitalares;

Automatização de tarefas administrativas, reduzindo os custos operacionais;

Aumenta a precisão e possibilita a detecção precoce de patologias;

Planos de tratamento personalizados, complementam estratégias tradicionais, oferecendo cuidados mais direcionados e eficazes.

Desafios

Necessidade de dados clínicos de qualidade;

Garantia da segurança e fiabilidade dos sistemas;

Aceitação na prestação de cuidados de saúde, por profissionais e utentes;

Financiamento adequado;

Implementação na prática clínica;

Enquadramento legal.

Referências

- [1] Inker LA, Perrone RD. Assessment of kidney function. In: Danziger JF, editor. *UpToDate*. Wolters Kluwer; 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-kidney-function>
- [2] Lang T, Zawada AM, Theis L, Braun J, Ottillinger B, Kopperschmidt P, et al. Hemodiafiltration: Technical and medical insights. *Bioengineering*. 2023;10(2):145. doi:10.3390/bioengineering10020145.
- [3] Tattersall J, Blankestijn PJ. Technical aspects of hemodiafiltration. In: Danziger JF, editor. *UpToDate*. Wolters Kluwer; 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/technical-aspects-of-hemodiafiltration>
- [4] Altrich C. Hemodiafiltration: Advantages and limitations. *Internal Medicine: Open Access*. 2023;13(2):1. doi:10.35248/2165-8048.23.13.404.
- [5] Kotanko P, Kuhlmann MK, Levin NW. Hemodialysis: Principles and techniques. In: Feehally J, Johnson RJ, Floege J, Ronco CM, editors. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th ed. Elsevier; 2023. p. 1091-1099.e1. Available from: <https://www.sciencedirect.com/sdfe/pdf/download/eid/3-s2.0-B9780323058766000897/first-page-pdf>
- [6] Selection and use of machine, dialyzer and dialysis fluid for maintenance hemodialysis. *Indian J Nephrol*. 2020;30(Suppl 1):S9-S17.
- [7] Ahlmann C, Stronach L, Waters K, Walker K, Oh J, Schmitt CP, et al. Hemodiafiltration for children with stage 5 chronic kidney disease: technical aspects and outcomes. *Pediatr Nephrol*. 2024;39(9):2611-26. doi:10.1007/s00467-024-06285-w.
- [8] Degoricija S. About drug dialyzability. *Acta Clin Croat*. 2003;42(3):257-67. Available from: <https://hrcak.srce.hr/file/22424>
- [9] Jager NG, Zandvliet AS, Touw DJ, Penne EL. Optimization of anti-infective dosing regimens during online haemodiafiltration. *Clin Kidney J*. 2017;10(2):282-90. doi:10.1093/ckj/sfx009.
- [10] UK Kidney Association. RPG Drug Dosing Leaflet 2020. Available from: <https://www.ukkidney.org/sites/renal.org/files/RPG/RPG%20Drug%20Dosing%20Leaflet%202020.pdf>
- [11] Adam T. Different drug level monitoring in hemodialysis: A comprehensive review. *J Nephrol Ther*. 2023;13:452.
- [12] Baxter. Anticoagulação regional com citrato (ARC) nas terapias de substituição renal contínua (TSRC). Documento institucional.
- [13] Helena M, Brou L, António J, Feio L, Mesquita E, Rosa A, et al. Conselho Executivo da Farmácia Hospitalar. Lisboa: INFARMED; 2005. Available from: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>
- [14] Leal AAF, Silva BP, Pessoa YH, Silva PA. Atividades clínicas desenvolvidas pelo farmacêutico no contexto da farmácia hospitalar: revisão integrativa. *Acta Farm Port*. 2022;11(1):98-108. Available from: <https://actafarmaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/301/245>
- [15] Comissão Europeia. Inteligência artificial no domínio dos cuidados de saúde. *Public Health*. 2025 Mar 28. Available from: https://health.ec.europa.eu/ehealth-digital-health-and-care/artificial-intelligence-healthcare_pt
- [16] Canziani MEF, et al. Hemodiafiltração on-line de alto volume: uma perspectiva global e a experiência brasileira. *Braz J Nephrol*. 2024;46(2):e20230104. doi:10.1590/2175-8239-JBN-2023-0104pt.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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