



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria João Martins Pito Almeida

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Maria João Martins Pito Almeida

Národný Ústav Detských Chorôb

(27 de janeiro a 24 de abril de 2025)



Farmácia Marques Ramalho

(12 de maio a 12 de setembro de 2025)



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

Orientador: Professora Doutora Susana Isabel Pereira Casal Vicente

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Katarína Šumská

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Cristina Maria Moutinho Marques Ramalho de
Azevedo

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 18 de novembro de 2025

Maria João Martins Pito Almeida

Resumo

O estágio curricular para conclusão do mestrado integrado em ciências farmacêuticas teve como objetivo aplicar e desenvolver competências técnico-científicas e profissionais em duas áreas distintas da prática farmacêutica: farmácia hospitalar e farmácia comunitária.

No âmbito de farmácia hospitalar, o estágio decorreu ao abrigo do programa Erasmus+ no National Institute of Children's Diseases, em Bratislava, Eslováquia, proporcionando não só uma experiência a nível internacional, como uma experiência focada na prática farmacêutica em contexto pediátrico. Durante este período tive a oportunidade de observar e participar em diversos departamentos farmacêuticos, dos quais surgiram atividades como a preparação de uma bolsa parentérica total para um recém-nascido com uma malformação no jejuno, um estudo sobre o impacto do sumo de laranja na biodisponibilidade oral do etoposido em doentes pediátricos oncológicos e a identificação e caracterização analítica do talco. Para além disso, foi ainda proposto por um dos departamentos uma análise comparativa da Doença de Crohn entre adultos e crianças, que constituiu o primeiro tema de desenvolvimento.

Na vertente de farmácia comunitária, o estágio foi realizado na Farmácia Marques Ramalho, na Póvoa de Varzim, onde tive a oportunidade de assimilar e aplicar aqueles que são os deveres de um farmacêutico comunitário. Assim sendo, ao experienciar diferentes áreas presentes neste ramo profissional, surgiram atividades como uma análise científica do uso de verapamilo e clobetasol num sistema Airless Pen na doença de Peyronie, a elaboração de um creme de sinvastatina 2% e colesterol 2% para tratamento de poroqueratose actínica superficial disseminada e um estudo sobre o uso *off-label* do misoprostol na interrupção de gravidez não desejada. Adicionalmente, surgiu, por meio de um atendimento, o interesse sobre a doença narcolepsia, a qual procurei compreender desde a sua fisiopatologia até aos possíveis tratamentos no meu segundo tema deste relatório.

Por fim, este relatório é finalizado com uma conclusão global que reflete a experiência adquirida durante o estágio, assim como, a integração do conhecimento teórico e científico na prática farmacêutica, reforçando a importância do papel do farmacêutico na promoção da saúde e no uso racional do medicamento.

Agradecimentos

Chegar até aqui foi uma jornada desafiadora, repleta de aprendizagens e, acima de tudo, de crescimento. Contudo, este percurso não foi trilhado sozinho, ao meu lado, direta ou indiretamente, tive muitos corações bons que me ensinaram que nenhum sonho se constrói sozinho. São a estes que expresso, do fundo do meu coração, a minha mais profunda e sincera gratidão!

À **Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto**, ao corpo docente e não docente, por tornarem a FFUP a minha segunda casa durante estes 5 anos, pelo conhecimento, oportunidades e por ter sido um espaço de desenvolvimento não apenas académico, mas também pessoal.

À **Professora Doutora Susana Casal**, por toda a orientação, dedicação e paciência durante estes meses. Sem dúvida, a sua orientação foi essencial para que este relatório de estágio ganhasse forma e se concretizasse.

To **NÚDCH**, especially to the extraordinary team of pharmacists who welcomed me during those three months, for every gesture, every shared moment, and for every smile that turned distance into comfort and work into joy. I attempted to explain the meaning of “saudade”, and now it feels like the right moment to weave it into one sentence.

À equipa da **Farmácia Marques Ramalho**, por me acolher com tanto carinho, por cada gesto de paciência, cada ensinamento e por me fazerem sentir parte da vossa equipa desde o primeiro dia.

À **Cura+**, em especial ao Departamento de Intervenção Social, o qual vou levar para sempre no meu coração com um carinho enorme. O meu mais sincero obrigada por me ensinarem o valor de compromisso para com o outro e por me proporcionarem experiências incríveis que levarei para toda a vida. Um gesto pode, SEM DÚVIDA ALGUMA, mudar uma vida e assim o continuarei a fazer!

À **Sofia, Elis, Tânia, Diogo e Maria Inês**, por tornarem esta jornada mais leve e cheia de significado, mas também, pelos risos, momentos caóticos e histórias que levo comigo. À **Eduarda** e à **Carol**, sobretudo pelo amor silencioso, mas tão inteiro como é o vosso! Aos que partilharam comigo a aventura de Erasmus, levo comigo não só memórias, mas um pedacinho de cada um de vós. Obrigada por fazerem de Bratislava casa!

À **Bela, Dany, Vítor, Salo e Jota**, por alinharem em todas as aventuras e aturarem todas as crises, mas, sobretudo, por estarem sempre presentes e me mostrarem, ao longo de todos estes anos, que laços verdadeiros permanecem fortes.

À minha **família**, que foi abrigo, força e incentivo em cada etapa desta caminhada. Ao **Tó** e à **Filipa** pelo apoio constante e por serem o meu porto seguro sempre. E, ainda, em especial à minha tão querida **avó “Cinda”**, hoje, este diploma é também seu, porque foi no seu amor, nos seus conselhos e na sua fé em mim que encontrei a coragem para nunca desistir e realizar o sonho que sempre teve por nós. Hoje sinto essa promessa cumprida, e dedico-te cada instante desta vitória.

Ao meu **pai**, que tantas vezes carregou o peso do mundo com um sorriso. És o meu primeiro exemplo de força e resiliência, e agradeço-te por todo o suporte, amor e incentivo incondicional. Sou e serei sempre eternamente grata por te ter.

Por fim, à minha **mãe**, porque, na verdade, quem parte nunca vai por inteiro e, mesmo neste silêncio, sinto o teu amor a dar-me força e a empurrar-me para frente. Esta vitória é tua também, porque sinto que cada sorriso, cada esforço e cada sonho meu continuam a ser reflexo do amor que me deste. Esta vitória é a forma mais bonita que encontrei de te agradecer.

Per aspera ad astra.

A todos vocês, o meu mais sincero obrigada!

Índice

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras e Tabelas.....	ix
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
A.1 - Contextualization of the internship in hospital pharmacy	1
A.2 - Activities schedule and descriptions.....	2
Activity 1: Preparation of a Total Nutrient Parental bag for a newborn with a malformation in the jejunum.	4
Activity 2: Impact of Orange Juice on Oral Etoposide Bioavailability in Pediatric Cancer Patients.....	6
Activity 3: Identification and Analytical Characterization of Talc (Talcum)	8
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	10
B.1 - Contextualização do estágio curricular.....	10
B.2 - Cronograma e sua explicação.	11
B.3 - Atividades desenvolvidas	12
Atividade 1: Uso de verapamilo e clobetasol num sistema Airless Pen na doença de Peyronie.....	12
Atividade 2: Creme de Sinvastatina 2% e Colesterol 2% para tratamento de poroqueratose actínica superficial disseminada.....	15
Atividade 3: Uso <i>off-label</i> de misoprostol na interrupção voluntária da gravidez. .	17
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	19
Theme 1 – Crohn's Disease: A Comparative Analysis Between Adults and Children ..	19
Contextualization	19
Introduction.....	19
Pathophysiology	20
Treatment.....	21
Aminosalicylates.....	22
Corticosteroids	22
Immunomodulators	23

Biologic therapies	24
Antibiotics and adjunctive therapies	25
Combined strategies and therapeutic sequencing according to the European <i>Guidelines</i> :	25
Conclusion	26
Tema 2 – Narcolepsia: da fisiopatologia à farmacoterapia.	26
Contextualização	26
Introdução	27
Epidemiologia	27
Etiologia e fisiopatologia	28
Sistema orexinérgico e o seu papel fisiológico	28
Narcolepsia tipo 1: correlação com orexinas e cataplexia.....	29
Narcolepsia tipo 2	29
Fatores genéticos e ambientais	30
Tratamento farmacológico:.....	31
Fármacos para o controlo da sonolência diurna excessiva.....	31
Modafinil	32
Solriamfetol	32
Pitolisant.....	33
Oxibato de Sódio	34
Antidepressivos	35
Estratégias combinadas e sequência terapêutica segundo as <i>guidelines</i> Europeias ..	35
Conclusão	35
Conclusão global.....	37
Bibliografia.....	38
Anexos	49
Anexo 1. Instruções de utilização da Airless Pen Fagron.....	49

Índice de Tabelas

Table 1- NÚDCH Internship Program.....	2
Tabela 2 - Atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária	12

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

AINEs - anti-inflamatórios não esteroides

cMOAT - Multispecific organic anion transporter

DNA - Ácido desoxirribonucleico (do inglês *Deoxyribonucleic Acid*)

ECCO - European Crohn's and Colitis Organisation

GABA - ácido-gamaaminobutírico

GHB - ácido gama-hidroxibutírico

HMG-CoA - hidroxí-3-metilglutaril-coenzima A

ICSD-3 – 3ª edição da International Classification of Sleep Disorders

IL - interleucinas

INF- γ - interferão-gamma

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

MVK - mevalonato quinase (do inglês *Mevalonate kinase*)

NÚDCH - National Institute of Children's Disease (do eslovaco *Národný Ústav Detských Chorôb*)

NT1 e NT2 - narcolepsia tipo 1 e 2

OX1R e OX2R - recetores orexinérgicos 1 e 2 (do inglês *Orexinergic receptors*)

PASD - Poroqueratose Actínica Superficial Disseminada

P-gp – glicoproteína-P (do inglês *P-glycoprotein*)

PGE1 - prostaglandina E1

PIM - Preparação Individualizada da Medicação

REM - Movimento Rápido dos Olhos (do inglês *Rapid Eye Movement*)

SDE - sonolência diurna excessiva

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS - Serviço Nacional de Saúde

TGF- β -Fator de crescimento transformante beta (do inglês *Transforming growth factor beta*)

Th – células T helper

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa (do inglês *tumor necrosis factor-alpha*)

TPN – Nutrição parental total (do inglês *Total Parenteral Nutrition*)

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

A.1 - Contextualization of the internship in hospital pharmacy

Under the Erasmus+ program and in collaboration with the Faculty of Pharmacy at Comenius University, I had the opportunity to do my curricular internship in hospital pharmacy at the Národný Ústav Detských Chorôb (National Institute of Children's Diseases) (NÚDCH), which occurred from January 27th to April 24th of 2025.

NÚDCH is located at Limbová 1, 833 40 Bratislava, Slovakia, and it's situated in the heart of the city, receiving and offering daily secondary healthcare to children from all Slovakian cities between the ages of 0 and 18 years + 364 days. This hospital is composed of 10 departments, including the hospital pharmacy, 13 clinics, and has a capacity of around 400 beds, employing over 2,000 people.^[1] NÚDCH's Hospital Pharmacy offers pharmaceutical services for pediatric patients either within the hospital or at home patient treatment, and it's divided between 3 floors. On the 1st floor can be found the Department of Preparation of Human Sterile Drugs, where they also do the quality control of substances that arrive and are used in the different departments of the hospital and prepare some small batches of intravenous solutions. On the ground floor are located the Department of Cytostatic Preparation, responsible for the preparation of oral and intravenous cytostatic drugs; the Department of Preparation of Individual Drugs, where capsules, syrups, creams, ointments, eyedrops, and other pharmaceutical forms are made; the Public Pharmacy; and the Clinical Pharmacy Department, which is the one responsible for the storage and distribution of medicines to other hospital departments. Finally, on the -1 floor is located the Medical Devices and Disinfection Department. All these departments are composed of pharmacists and pharmacy technicians, who accompanied and assisted me when needed, making it possible for me to work and integrate into every pharmaceutical team.

Working in NÚDCH gave me valuable insights of how different the healthcare systems and the dynamic of the hospital pharmacy environment is comparing to Portugal, making this experience even more interesting and enriching due to the constant interest

between me and the pharmacists to know and compare both countries' methods. Other than that, this hospital also gave me the opportunity to become more acquainted with the reality of working only with pediatric patients, making me gain more knowledge and sometimes making it a challenge to overcome some adversities, like adjusting medication doses or find other possibilities of administering some drugs.

A.2 - Activities schedule and descriptions

During my three-month stay at the National Institute of Children's Diseases Hospital Pharmacy, I had the opportunity to get to know and gain firsthand experience of the role played by a Slovak hospital pharmacist while working in various departments that contributed differently to a comprehensive understanding of the different jobs and responsibilities of each sector, as described in Table 1.

Table 1- NÚDCH Internship Program

Period of Stay	Department
27th of january to 17th of february	Department of Cytostatic preparation
17th of february to 10th of march	Department of preparation of individual drugs
10th of march to 31st of march	Department of preparation of sterile drugs
31st of march to 24th of april	Department of Clinical Pharmacy

In January, at the beginning of my internship, I was assigned to the Department of Cytostatic Preparation, where I was accompanied by two pharmacists. Here, I was given the opportunity to observe and take part in the process of preparation of various intravenous cytostatic and monoclonal drugs and learn more about the different diagnoses of the patients. While in this department, I was also involved in the meticulous process of checking the dose, concentration, and compatibility of various solutions and medications prescribed by the assigned doctor of the case, making me understand better the insights of the specifics of pediatric oncology. I was also able to learn more about the principles of how to prepare safely and handle these types of drugs, which included adhering to strict protocols implemented to minimize the risk of contamination and ensure both professionals' and patients' safety, and also comprehend the different closed system transfer devices used in this hospital that play a crucial role in preventing occupational exposure to these hazardous drugs. Moreover, at the end of my stay in this department, I

also had the opportunity to deepen my knowledge of ongoing clinical studies in oncology taking place in this hospital.

After three weeks of internship, I was then assigned to the Department of Individual Drug Preparation, where I put into practice my knowledge of galenic pharmacy while making a wide range of different medications, like topical and oral formulations, suppositories, ointments, and sterile eye drops, all of them tailored to individual patient needs. In this pharmacy wing, one of the important parts of my training was learning more about the precise techniques to ensure safety and accurate preparation of these medications and also adhering to strict aseptic policies for sterile preparations, like sterile eye drops and ointments, that required working in a controlled environment to prevent contamination and maintain product stability. Overall, this experience taught me the value of individualized drug preparation for a high-risk population such as pediatric patients, who frequently require customized dosages and formulations.

While in the Department of Preparation of Human Sterile Drugs, I had the opportunity to work alongside two pharmacists whom I assisted during the 3-week period of my rotation. This department is responsible for the preparation of total parenteral nutrition bags either for patients at the hospital or receiving them at home. I was allowed to be part of the preparation of some parental nutrition bags, either preparing them manually or using an automatic compounding processor, like the Medimix Multi MF 4120S, used in this hospital. The hands-on experience made it easier for me to learn more about the different ways and specifics of making them as well as understanding the calculations of the volumes of each component. Also, in this department I had the opportunity to prepare some small batches of intravenous solutions, either to be used within the hospital or distributed to other cities around Bratislava, and had the responsibility of checking the quality, with analytic tests, of pharmaceutical compounds that enter this hospital before they're distributed to the respective departments.

In my last department rotation, I had the opportunity to work in the Department of Clinical Pharmacy, where I was responsible for organizing the storage, sorting out the orders that arrived at the department, and handling and dispensing medicinal products to the other hospital departments. In this pharmacy wing, I also had the luck of being explained more about the reception of medication destined for clinical trials, the antibiotic

dispensing policy adopted by NÚDCH, the work of a clinical pharmacist, and some ethical aspects involved in it.

Activity 1: Preparation of a Total Nutrient Parental bag for a newborn with a malformation in the jejunum.

Contextualization:

The Department of Preparation of Human Sterile Drugs in NÚDCH is responsible for the preparation of Total Parenteral Nutrition (TPN) bags used either within the hospital or for at-home care patients. When a patient's illness prevents them from consuming nutrients orally or enterally, as in this case, total parenteral nutrition is utilized to supply all the nutrients they are deficient in. These bags are administered directly into the bloodstream, most of the time, through a central line to overcome problems like vein irritation or even inflammation that can occur if a peripheral catheter is used.^[2]

Development:

During my stay in this department, a new newborn patient was admitted to the hospital with the following diagnosis: Q41.1 – Congenital absence, atresia, and stenosis of the jejunum. This diagnosis refers to a congenital defect in the middle portion of the small intestine, the jejunum, which is either absent, closed (atresia), or narrowed (stenosis), interfering with digestion and nutrient absorption, making the patient a perfect candidate to receive total parenteral nutrition.^[3]

NÚDCH pharmacists and laboratory technicians have adopted the all-in-one system for the making of TPN bags, which means that all the essential nutrients are combined in a single bag. In these types of bags, the nutrients have a specific order to be infused to avoid unwanted chemical reactions or even precipitation of some components, so the carbohydrates (glucose) are inserted first, then the aminoacids, followed by the electrolytes (NaCl, KCl, KH₂PO₄ 6%, MgSO₄, calcium gluconate, in this specific order), then vitamins and finally lipids.

When the prescription of this patient arrived at this department, the first step was to confirm all of the doses prescribed were adequate for the patient and confirm the stability of the electrolytes using the formula provided by the company that supplies all the components used in the making of the bags, which in this case is the company B.Braun. After doing the calculation, I concluded that the bivalent ions and the phosphates were

above the corresponding limits, so the prescription had to be altered. After the correction, we inserted the prescription into the system and printed the label with the right information of what was prescribed, patient data, and the dates of preparation and expiration.

Before the actual preparation, all the pharmacists and technicians must follow a specific protocol to maintain a sterile environment inside the laboratory. Taking that into consideration, I started with a shoe change, followed by washing my hands and putting on a disposable gown, cap, surgical face mask, and finally disinfecting my hands before entering the sterile room where sterile gloves are already displayed to be put on. Inside this room all the materials and equipment are already prepared and laid out by the pharmacy technician ready for all the preparations for that morning, including this one. The TPN bags can be prepared manually, where macronutrients are inserted by the pharmacy technician and the electrolytes by the pharmacist in charge in a laminar box. The other way to make parental bags is by using an automatic compounding processor, which is more expensive but with a lot of benefits, such as precision, with fewer component losses and less time-consuming, making it more practical for the people in charge. For this preparation we used the compounding machine, so we took a different approach to the making, and the order of the components added is altered, so the lipids are inserted before NaCl, Mg and Ca gluconate because these ones are stored in ampules and need to be added manually in that order by the pharmacist in the laminar box, as opposed to what would happen if we made the TPN bags manually. In the laminar chamber, the pharmacist always communicates with the pharmacy technician about the volumes of electrolytes put into the bag to avoid any wrongdoing in the process. When we finally have every component in the bag, we weigh it and calculate the error between the expected weight and the real weight, which should always be below 3% so it can be approved. After labeling it, the bag is then placed in a specific trail cart so the nurses and health assistants can come and collect it and take it to the respective department.

Conclusion:

Overall, this experience was a valuable opportunity for me, as a pharmacy student, to understand the complexity and responsibility involved in the preparation of total parenteral nutrition bags. I learned how crucial it is to assess the compatibility and stability of all components, especially electrolytes, and how even small deviations can require

adjustments to the prescription. I also gained hands-on experience with sterile procedures, reinforcing the importance of maintaining an aseptic environment to ensure patient safety, and it gave me a deeper appreciation of the role of a hospital pharmacist, especially in the department of preparation of human sterile drugs.

Activity 2: Impact of Orange Juice on Oral Etoposide Bioavailability in Pediatric Cancer Patients

Contextualization:

The Cytostatics department plays an important role in the handling, preparation, and optimization of the different chemotherapeutic drugs, always ensuring that all their work follows strict safety and quality standards. While working in this department, the pharmacist explained that, when necessary, the administration of some medicines can be adapted to meet the specific needs of each patient, which is something common considering that they only work with pediatric patients.

One example that really caught my attention was learning that, within the hospital, certain drugs, like oral etoposide, could be taken with orange juice to make the administration of this medicine easier for pediatric patients. When confronted with that knowledge, some questions about the stability of the etoposide came to my mind and led to several discussions with the pharmacists of this department, during which I was challenged to research further how mixing certain chemotherapy drugs with orange juice might affect their bioavailability.

Development:

Etoposide is an antineoplastic agent typically used in combination with other chemotherapeutic medicines to manage and treat various types of cancer, such as testicular, prostate, bladder, stomach, and lung cancer. Its mechanism of action consists of inhibiting the DNA topoisomerase II, especially the alpha isoform, but also having some impact on the beta isoform of this enzyme. Knowing that DNA topoisomerase II is responsible for reconnecting the strands of DNA while it's being replicated, the use of etoposide is extremely beneficial in some types of cancer because it'll cause a disruption and lead to significant errors in DNA synthesis. This interference will mainly affect the S and G2 phases of the pre-mitotic cell division and eventually lead to the apoptosis of cancer cells.^{[4][5]}

The oral bioavailability of etoposide can vary between patients and the dosage used, being considered on average around 50%, and is strongly influenced by the activity of intestinal transport proteins. Some studies defend that transporters like P-glycoprotein (P-gp) and the canalicular multispecific organic anion transporter (cMOAT, also known as MRP2) may be involved in the multiple efflux systems, limiting the intracellular accumulation of etoposide in enterocytes by promoting its efflux back into the intestinal lumen. As a result, differences in the expression/activity of these proteins can significantly affect the absorption and bioavailability of this drug in cancer patients, contributing to the wide interindividual variability observed in systemic exposure to oral etoposide. [\[6\]](#)

Until this moment, there's still limited research on how certain juices can affect the bioavailability of etoposide, apart from grapefruit juice, making it difficult to understand how components such as citric acid, vitamin C, flavonoids like hesperidin, present in orange juice, can affect the absorption of this drug. For that reason, my research focused on analyzing these components separately and making some assumptions about the possible interactions between these elements.

According to Oronowicz, J., et al, vitamin C normally acts as an antioxidant agent in low concentrations but in high pharmacological doses can enhance cell death, even in etoposide-resistant cells through oxidative stress mechanisms. [\[7\]](#) However, vitamin C in dietary concentrations (orange juice), even though there are no studies on it, we can assume that it probably neither enhances nor significantly reduces the bioavailability of etoposide.

As for the pH stability of this drug, it was reported by Joel, S. P., et al., that etoposide was more stable at pH 3 and pH 5 when compared to pH 1, extending the half-life degradation to around 50 days. [\[8\]](#) Knowing that the pH of orange juice is slightly acidic and the quantities of it aren't that problematic, it can be discarded as a potential hazard in this study.

On the other hand, flavonoids can also pose challenges, knowing that they may reduce etoposide absorption by inhibiting intestinal OATPs transporters in the intestinal epithelium. However, as previously acknowledged, the main transporters that are more likely to affect the bioavailability of etoposide are P-gp and cMOAT making this OATPs inhibition of secondary importance in terms of affecting the bioavailability of this medication. [\[9\]](#) Also, unlike grapefruit, which is rich in furanocoumarins known to inhibit

CYP3A4 and alter the metabolism of many drugs, orange juice contains mainly hesperidin that doesn't interfere with CYP3A4, making the interaction between orange juice and oral etoposide more likely related to effects on intestinal transporters than CYP3A4 activity.^[9]

Conclusion:

In conclusion, the oral administration of etoposide is a valuable alternative to intravenous administration, for the hospital, in terms of treatment costs and for younger patients, as it improves their quality of life, maintaining comparable efficacy and safety. Regarding the oral vehicle with which it's administered, it is always preferable to use water to avoid possible bioavailability issues. However, if the administration of this medication is better tolerated by pediatric patients with orange juice, this vehicle should not be discarded since there is not enough scientific evidence to claim that it will compromise the absorption and bioavailability of etoposide.

Activity 3: Identification and Analytical Characterization of Talc (Talcum)

Contextualization:

The pharmacists of NÚDCH are the ones responsible for identifying and checking the quality of every pharmaceutical compound entering the hospital by performing some analytical tests before distributing them to the respective departments needing them. During my internship, I also shared this responsibility of ensuring the quality control process of some substances while being in the department of preparation of human sterile drugs. These tests were typically performed two to three times a week, depending on the workload of the pharmacists and the number of orders placed by the hospital for pharmaceutical substances.

Development:

Even though these analyses are normally done at an industrial level, and often with more rigor, the hospital took the initiative to implement some of them as well in order to guarantee both their safety and quality. One clear example of this practice was the analysis of talc, which is a commonly used excipient and whose purity and absence of contaminants like asbestos must be confirmed before being considered suitable for pharmacological use.

Talc, also chemically defined as hydrated magnesium silicate ($\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$), is a naturally occurring mineral that can be normally used in the pharmaceutical and cosmetic

industries due to its unique properties. By having lubricant, diluent, disintegrant, and glidant characteristics, talc can be used not only as an excipient in tablets and capsules but also as part of powders and topical and oral suspensions, as it also has the ability to stabilize and prevent settling.^[10]

Most of the identification tests performed in this hospital department are based on the official methods described in the European Pharmacopoeia, however, certain adaptations were made to make them more practical and efficient for the responsible pharmacists.

The analytical process always began with the observation of the organoleptic characteristics, such as color, odor, and texture, which, according to the European Pharmacopoeia, talc should be a light homogeneous powder, white to off-white, with a greasy feeling and a non-abrasive texture.^[11] After this preliminary evaluation, the pharmacist proceeds to the identification part of this process, where two analyses are done. Normally, this is done because talc ($\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$) has two "portions" that are important for identification, the acid-soluble fraction, which will release Mg^{2+} ions (or other soluble ions), and the silicate/ SiO_2 fraction (acid-insoluble residue) that requires alkaline treatment to form soluble silicate ions.

The first identification test, where we detect the presence of magnesium ions, is performed by boiling approximately 0.3g of talc with 2mL of diluted hydrochloric acid R and 10mL of water R. If there's magnesium in the talc's composition, it will be solubilized and release Mg^{2+} into the solution. After the mixture is settled and the liquid is carefully filtered, making sure the undissolved substances remain in the testing tube, 1 mL of ammonia R is added to 2 mL of the clear solution, forming a white crystalline precipitate, confirming the presence of magnesium ions.

In the following test, the remaining substances of the first testing tube are used to detect silicates in the talc sample. The residue is first washed three times with approximately 5mL of water R, then boiled with 2 mL of sodium hydroxide R and 5 mL of water R, converting the insoluble silica into soluble silicate ions, mainly SiO_3^{2-} . This solution is then filtered, and added ammonium molybdate R and sulfuric acid R to it, transforming the silicate ions into a silicomolybdic acid ($\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$), which presents a yellow color.

To further confirm the presence of silicates, the resulting solution is then reduced with stannous chloride R (SnCl_2) in an alkaline environment using diluted sodium

hydroxide. This reducing agent will partially convert molybdenum +6 oxidation state to a +5 oxidation state, and this mixed-valence molybdenum species are the ones responsible for the formation of an intense blue color known as molybdenum blue. It's this sequential appearance of an intermediate yellow solution, followed by a deep blue final solution, that provides strong evidence of the presence of silicate ions and, therefore, confirms the silicate fraction of talc, validating the reliability of these identification tests.

Conclusion:

With this activity and throughout this internship, it became clear that sometimes excipients can be regarded as harmless substances by majority of people, but in reality play a fundamental role in drug formulations and therefore must comply with the strict pharmacopoeia standards. It also taught me that by conducting these evaluation tests of the characteristics of the pharmaceutical substances, the hospital reinforces a culture of responsibility and vigilance, not only by strengthening the quality and prestige of its pharmacy departments but also by emphasizing the professional and ethical commitment to ensure public health. It's also a good example of the importance of a pharmacist in a hospital setting, particularly in the field of analytical control, showcasing the variety of roles where a pharmacist can be beneficial in.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

B.1 - Contextualização do estágio curricular.

O estágio em farmácia comunitária decorreu durante quatro meses, mais concretamente, entre os dias 12 de maio a 12 de setembro de 2025, na farmácia Marques Ramalho. Por se encontrar situada na Rua Comendador Francisco Lima Amorim, nº 40/46, em Amorim, Póvoa de Varzim, a farmácia beneficia de uma localização relativamente central, o que permite receber diariamente utentes de diferentes idades, contextos e necessidades de saúde. A sua direção técnica encontra-se a cargo da Dra. Cristina Azevedo, farmacêutica especialista em farmácia comunitária, que coordena uma equipa dinâmica e colaborativa de vários farmacêuticos, técnicos e auxiliares de farmácia.

A Farmácia Marques Ramalho, para além da dispensa e aconselhamento farmacêutico, distingue-se pela diversidade de serviços que dispõe à comunidade, dos

quais se destacam o laboratório dedicado à preparação de medicamentos manipulados, destinados tanto a clientes da farmácia como para distribuição para outras entidades prestadoras de cuidados de saúde. Para além disso, dispõe ainda da possibilidade da preparação individualizada da medicação (PIM), tanto para entrega direta ao utente como para lares e centros de dia parceiros. Complementarmente, providencia ainda, vários serviços de saúde dirigidos à comunidade, nomeadamente medição da pressão arterial e de vários parâmetros bioquímicos, aconselhamento nutricional com especialista, serviços de enfermagem e podologia, bem como programas de apoio à cessação tabágica. Deste modo, todos estes serviços, para além de contribuírem para atrair um maior número de pessoas até às instalações, também facilitam o acesso a cuidados de saúde a pessoas que, de outra forma, poderiam encontrar alguma dificuldade a acessar. Estes serviços são ainda um bom exemplo de como uma abordagem integrada das várias áreas da saúde se podem aliar e focar na prevenção, acompanhamento e tratamento, focando no bem-estar do utente.

O espaço físico encontra-se organizado de maneira a otimizar a fluidez do trabalho e a distribuição de tarefas. Desta forma, a farmácia dispõe de 6 balcões de atendimento, uma zona de *backoffice* onde se dá a gestão logística de encomendas e armazenamento de parte dos medicamentos, um armazém de maiores dimensões para organização do restante stock, um local destinado à PIM, laboratório de manipulados e dois gabinetes para assegurar a prestação dos serviços disponíveis.

Assim sendo, a possibilidade de me integrar numa equipa multidisciplinar permitiu que conseguisse contactar com as diferentes funções desempenhadas no dia a dia de um farmacêutico, reforçando a importância da cooperação entre diferentes profissionais de saúde.

B.2 - Cronograma e sua explicação.

Durante os quatro meses de estágio foram desempenhadas diversas atividades essenciais na rotina de uma farmácia que demonstraram uma progressão gradual de competências e responsabilidades, como descrito na tabela 2.

Tabela 2 - Atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Receção e Verificação de encomendas	✓	✓	✓	✓	
Etiquetagem de produtos	✓	✓	✓	✓	
Armazenamento e reposição de produtos	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de Reservas	✓	✓	✓	✓	
Entregas ao domicílio e outras farmácias		✓			
Preparação Individualizada de Medicação (PIM)		✓	✓		
Gestão de devoluções a fornecedores			✓	✓	
Controlo de prazos de validade			✓	✓	
Correção de erros de stock			✓	✓	
Medição de parâmetros bioquímicos			✓	✓	✓
Preparação de Medicamentos Manipulados			✓	✓	✓
Observação de atendimentos			✓		
Atendimento autónomo			✓	✓	✓
Processo de fecho do mês				✓	
Participação em formações	✓	✓	✓	✓	

B.3 - Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Uso de verapamilo e clobetasol num sistema Airless Pen na doença de Peyronie.

Contextualização:

O laboratório de medicamentos manipulados da Farmácia Marques Ramalho recebe diariamente vários pedidos tanto por parte de clientes, outras farmácias ou então de outras instituições prestadoras de cuidados de saúde. Assim sendo, nos meses iniciais do meu estágio em farmácia comunitária, o laboratório recebeu um pedido que consistia na combinação de verapamilo 5mg/g e clobetasol 0,5% em base de Pentravan como forma de tratamento da doença de Peyronie. Por se tratar de uma formulação nova na farmácia, uma patologia pouco conhecida e um sistema de aplicação nunca antes utilizado, foi desenvolvida uma pesquisa aprofundada, tanto para avaliar a viabilidade da preparação do manipulado como também por interesse científico e profissional.

Desenvolvimento:

A doença de Peyronie é caracterizada pela formação de placas fibrosas na túnica albugínea, que podem levar à deformidade do pênis e a disfunção erétil, podendo estar ou não associada a dor local.^[12] Esta condição está frequentemente relacionada a um episódio de trauma agudo ou a várias microlesões na zona peniana, no qual o processo de cicatrização do tecido tenha sido comprometido, levando a uma deposição excessiva de colagénio e numa diminuição de elastina no local, enrijecendo-o.^[13] Deste modo, podem ser identificadas duas fases distintas na evolução da doença, a fase ativa ou aguda em que há a formação da placa fibrosa, há progressão da curvatura e é comum relatos de dor, principalmente durante a ereção, e a fase estável ou crónica, caracterizada pela estabilidade da deformidade peniana e pela diminuição dos relatos de dor.^[14] Como é de esperar, a doença de Peyronie poderá originar várias complicações, entre as quais se destacam a dificuldade ou mesmo a impossibilidade em manter relações sexuais, disfunção erétil devido à alteração hemodinâmica peniana e, deve-se ainda salientar o impacto psicológico que, em casos mais graves pode levar a quadros clínicos de ansiedade e depressão.^[15]

Existem vários tipos de abordagem terapêutica, que incluem medicação oral, terapias injetáveis intralesionais, cirurgia, que é apenas recomendada em situações mais graves e já na fase estável da doença, assim como terapias tópicas como é o caso do manipulado de verapamilo e clobetasol desenvolvido.^[16]

Até ao momento, não existe nenhum estudo sobre a combinação do verapamilo com o clobetasol, contudo o seu uso em separado já tem sido alvo de alguns artigos e suposições. A utilização tópica do verapamilo tem sido cada vez mais estudada como método não invasivo para tratar doença de Peyronie, por este ser um bloqueador dos canais de cálcio, e uma vez que a atividade dos fibroblastos também está relacionada com o cálcio torna-se justificável o seu uso em cicatrizes hipertróficas e fibroses como observável na doença de Peyronie.^[17] O mecanismo de ação do verapamilo nestas situações tem como base diminuir o influxo transmembranar de Ca^{2+} , limitando a exocitose de macromoléculas da matriz celular, como é o caso das proteínas precursoras do colagénio, retardando assim a sua biossíntese.^[18]

Por outro lado, o uso de um corticosteroide como propionato de clobetasol pode ser justificado nos estágios iniciais da doença de Peyronie pelo seu potencial inibitório da

resposta inflamatória.^[19] Ao inibir a via do TGF- β e, deste modo, impedir a diferenciação dos fibroblastos em miofibroblastos, que são responsáveis pela síntese e deposição de colagénio do tipo I e III e outros componentes da matriz extracelular, o propionato de clobetasol poderá proporcionar uma melhoria da curvatura peniana e alívio da dor no paciente.^[20]

No entanto, estes dois fármacos apresentam baixa permeabilidade cutânea, estando dependentes do veículo utilizado para poder garantir a sua eficácia terapêutica. Deste modo, o uso de sistemas avançados de libertação transdérmica, como o Pentravan, que é uma base lipossomal de alta permeabilidade dérmica^[21], assim como transcutol, um solubilizante potenciador da penetração na pele^[22], são essenciais aquando a manipulação de medicamentos de aplicação tópica.

Em termos de manipulação o processo é relativamente simples e direto, iniciando-se pela pulverização e pesagem das duas substâncias ativas em vidro de relógio, e, seguidamente, transferindo-as para o recipiente do unguator, previamente tarado. Neste, é adicionada a quantidade necessária de transcutol para se obter uma pasta, e junta-se, também, a base transdérmica Pentravan até se obter 3g de preparado. Posteriormente, o manipulado é homogeneizado no unguator e, por fim, submetido ao laminador para garantir que as partículas se encontrem nas dimensões adequadas a de um medicamento de aplicação tópica transdérmica. Quanto à escolha do dispositivo de administração, optou-se pelo sistema Airless Pen da Fagron por permitir uma libertação controlada e segura do fármaco, assegurando também a sua estabilidade e reduzindo possíveis meios de contaminação.^[23] Para além disso, este dispositivo médico facilita o modo de aplicação deste tipo de formulações, permitindo assim ao utente aplicar diretamente o medicamento no meato uretal, sob a forma de clicks, a dose indicada pelo médico, tal como exemplificado no **(Anexo I)**, entregue ao utente.

Conclusão:

Neste contexto, o papel do farmacêutico é relevante, pois é da sua responsabilidade garantir a qualidade, estabilidade e segurança da formulação manipulada, através da seleção adequada do veículo, conferência das concentrações e da escolha do sistema de aplicação apropriado, tendo sempre em mente as boas práticas de manipulação em farmácia.

Atividade 2: Creme de Sinvastatina 2% e Colesterol 2% para tratamento de poroqueratose actínica superficial disseminada.

Contextualização:

Durante o meu percurso no laboratório de medicamentos manipulados da Farmácia Marques Ramalho surgiu a possibilidade de desenvolver um creme combinando Sinvastatina 2% e Colesterol 2% para tratamento de poroqueratose actínica superficial disseminada. Por se tratar de uma formulação pouco comum, surgiram várias dúvidas quanto ao uso destes princípios ativos, a patologia em causa e, ainda, o fundamento científico desta formulação, o que despertou o meu interesse e me incentivou a pesquisar mais sobre esta dermatose e possíveis diferentes abordagens farmacêuticas.

Desenvolvimento:

As poroqueratoses são um conjunto pouco frequente de dermatoses, que afetam predominantemente adultos e cuja etiologia da doença ainda permanece pouco esclarecida. Estas dermatoses, caracterizam-se, essencialmente, por uma expansão anormal de queratinócitos numa determinada zona do corpo, podendo resultar em lesões cutâneas bem delimitadas e, normalmente, de evolução crónica. Existem ainda diversas variantes clínicas desta doença, que se diferenciam conforme a morfologia, distribuição e curso clínico, dentro das quais se insere o nosso caso de poroqueratose actínica superficial disseminada (PASD). [\[24\]](#)

A PASD é a variante mais estudada e prevalente das poroqueratinoses afetando com maior frequência as zonas do antebraço, ombros, pernas e costas, na forma de máculas, pápulas ou placas circulares de cor rosada/acastanhada, podendo ou não causar prurido local. Para além de apresentar uma prevalência maior entre mulheres dos 30 aos 40 anos, é ainda considerada atualmente como um possível indicador pré-maligno, existindo um risco aproximado de evolução para uma neoplasia de 7,5 a 10%. [\[25\]](#)

Descobertas recentes sugerem que a PASD possa estar relacionada a uma mutação no gene mevalonato quinase (MVK), que é responsável por converter o ácido mevalónico em 5-fosfato mevalonato na biossíntese do colesterol e, ainda, por ter um papel importante na proteção contra a luz ultravioleta. [\[25\]](#) [\[26\]](#) [\[27\]](#)

Foi, portanto, com base nestas evidências científicas que profissionais de saúde começaram a explorar o uso desta classe de medicamentos como opção terapêutica para

tratamento desta família de dermatites, tal como acontece no manipulado desenvolvido com a sinvastatina. Este princípio ativo apresenta um papel importante, pois tem a capacidade de inibir a 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase, impedindo, assim, que na biossíntese do colesterol, a HMG-CoA se converta em ácido mevalónico. Deste modo, ao atuar na via do mevalonato, a sinvastatina irá conseguir regular a produção de intermediários tóxicos e corrigir os desequilíbrios metabólicos presentes nas regiões das lesões da PASD. [\[28\]](#)

Já o uso do colesterol é justificado pois, como componente presente na barreira lipídica do estrato córneo, é importante para repor o que é suprimido pelo uso simultâneo das estatinas e para restaurar a função barreira da pele, impedindo que a pele fique mais seca, frágil e suscetível a danos. [\[29\]](#) Para além disso, existem estudos que relatam que, na falta de colesterol os queratinócitos tornam-se mais sensíveis à apoptose e podem começar a diferenciar-se de uma forma anormal, o que fundamenta a importância do uso destas duas substâncias para a correção de tanto o defeito bioquímico como o estrutural nos casos de PASD. [\[30\]](#)

Após averiguar a viabilidade da formulação e determinar o cálculo das dosagens, iniciamos a manipulação por pesar os princípios ativos, previamente pulverizados em almofariz, diretamente para o recipiente do unguator. Seguidamente, adicionamos uma quantidade suficiente de glicerina até formar uma pasta homogénia e completamos até às 50g pretendidas com a base Nourivan antioxidante, necessária para manter a estabilidade do manipulado. O manipulado é então homogeneizado no unguator e, posteriormente, etiquetado com a informação do utente, médico, posologia, modo de conservação, assim como, data de preparação e de validade.

Conclusão:

Com este estudo e participação no desenvolvimento do creme de Sinvastatina 2% e Colesterol 2%, para além de ter compreendido melhor o valor das formulações personalizadas na abordagem de patologias dermatológicas mais raras, pude ainda reforçar a ideia da importância do farmacêutico se manter constantemente atualizado sobre novas formulações e evidências científicas, não só para enriquecer o seu conhecimento técnico, mas também para poder transmitir segurança e credibilidade aos seus utentes.

Atividade 3: Uso *off-label* de misoprostol na interrupção voluntária da gravidez.

Contextualização:

Durante o período de estágio, realizei um atendimento onde me foi solicitado, por uma utente estrangeira, o medicamento misoprostol, sem qualquer indicação médica e com a intenção de utilizá-lo para provocar a interrupção de uma gravidez indesejada. Perante o pedido, foi-lhe ainda questionado se se referia à contraceção de emergência (pílula do dia seguinte), ao que respondeu que já havia realizado um teste de gravidez com resultado positivo e que o objetivo era terminar a gestação. Após análise da situação, nenhum medicamento foi dispensado e a utente foi, ainda, informada sobre outras possíveis alternativas, assim como dos riscos e implicações legais associadas ao uso *off-label* deste princípio ativo. Nestas situações, o profissional deve intervir de forma ética e informada, desencorajando a automedicação e encaminhando a utente para os serviços de saúde mais adequados à situação.

Importa ainda salientar que, em Portugal, a interrupção voluntária da gravidez é legalmente permitida até à décima semana de gestação, requerendo uma consulta prévia obrigatória, na qual a utente é informada sobre o procedimento e as suas implicações. Após essa consulta, a mulher dispõe de três dias de reflexão, durante os quais são disponibilizados apoios psicológicos e sociais antes da realização do procedimento. [\[31\]](#) [\[32\]](#)

Por inicialmente desconhecer esta finalidade do misoprostol, fiquei interessada em querer compreender melhor os riscos associados a esta utilização, assim como o papel e a conduta adequada que o farmacêutico deve ter perante uma situação desta natureza.

Desenvolvimento:

O misoprostol é um análogo sintético da prostaglandina E1 (PGE1) reconhecido pelas suas propriedades citoprotetoras da mucosa gastrointestinal e, portanto, desenvolvido com o intuito de tratar e prevenir o desenvolvimento de úlceras gástricas induzidas pelo uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).[\[33\]](#) O mecanismo de ação do misoprostol descreve a sua capacidade de ligar-se a recetores específicos das PGE1, localizados nas células parietais gástricas e, deste modo, conseguindo inibir a secreção de ácido gástrico tanto estimulada por alimentos, álcool, histamina e AINEs, como a secreção do mesmo durante o período noturno. Paralelamente, este princípio ativo apresenta ainda a capacidade de estimular a secreção de muco e bicarbonato pelas células epiteliais da

mucosa gástrica levando a um espessamento da camada mucosa e, deste modo, reforçando-a. ^[33] De acordo com o resumo das características do medicamento do Cytotec, para além das propriedades descritas anteriormente, o misoprostol é contraindicado em mulheres grávidas ou que pretendam engravidar durante o tratamento, uma vez que apresenta como efeito secundário a indução de contrações uterinas e, conseqüentemente, provocar um aborto ou levar a malformações fetais. ^[34] É devido a estas mesmas conseqüências que surge o seu uso *off-label* para fins obstétricos, como na interrupção medicamente assistida da gravidez, como na indução do trabalho de parto sob a supervisão hospitalar. ^[35] ^[36] Tais factos podem ser explicados pela presença, a nível do sistema reprodutor feminino, de recetores de prostaglandinas E (EP). Esta família é constituída por quatro subtipos (EP1, EP2, EP3 e EP4), pertencendo todos à classe de recetores acoplados à proteína G e sendo os responsáveis por mediar os processos de contração (EP1 e EP3) e relaxamento (EP2 e EP4) do músculo liso. ^[37]^[38] O misoprostol, como análogo da PGE1, atua neste ambiente como um agonista potente do recetor EP3, podendo também apresentar afinidade para o recetor EP2, promovendo assim os efeitos uterotónicos e cervicais. ^[37] ^[38]

Desta forma, apesar de clinicamente útil a nível hospitalar, o uso indevido deste medicamento pode acarretar vários efeitos adversos e potencialmente fatais, como aborto incompleto, hemorragias uterinas intensas e até perfuração uterina em casos mais graves. ^[34] Estas complicações reforçam a importância do papel do farmacêutico em sensibilizar a população para os riscos associados à toma indevida desta medicação.

Conclusão:

Para concluir, esta atividade, para além de me permitir aprofundar os conhecimentos sobre as diferentes terapêuticas e complexidade do uso *off-label* do misoprostol, permitiu-me ainda reforçar o papel do farmacêutico como agente de saúde pública. Assim sendo, a intervenção do farmacêutico não se limita apenas à dispensa do medicamento, mas sim envolve uma função ativa de educação, prevenção e aconselhamento, fundamental para uma prática profissional segura e socialmente responsável.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Theme 1 – Crohn's Disease: A Comparative Analysis Between Adults and Children

Contextualization

As part of my learning experience at NÚDCH, I was encouraged, during my spare time, to carry out independent research on various medications and medical conditions to broaden my clinical knowledge. Since the hospital is dedicated exclusively to pediatric care, the pharmacists sometimes would show interest in exploring whether treatment options differ between adults and pediatric populations.

Therefore, during my time in the clinical pharmacy department, the team expressed a growing curiosity about how Crohn's disease can differ between these two types of patients, inspiring this research, which aims to analyze Crohn's disease comparatively across age groups and reinforce the importance of individualized pharmaceutical care.

Introduction

Crohn's disease is a chronic inflammatory disorder that can affect any region of the gastrointestinal tract, characterized by relapsing and remitting episodes of localized inflammation. Even though the etiology of the disease is still unclear, it's believed that a combination of genetic predisposition, environmental influences, alterations in gut microbiota and/or immune system dysfunctions can be involved in the development of this condition. [\[39\]](#)

The disease can occur at any age, affecting both adults and children, showing, however, marked differences in incidence, severity and clinical course between these two groups. On one hand, the pediatric manifestation of Crohn's tends to present itself as a more aggressive and extensive pattern of inflammation, frequently involving the upper gastrointestinal tract and leading to growth impairment and delayed puberty because of nutritional deficiencies. In contrast, the adult manifestation of the condition usually exhibits a more localized pattern, with a more gradual progression and higher chances of developing complications such as strictures or fistulas over time. [\[40\]](#)

This disease usually presents itself during early adulthood, with the highest incidence between 18 and 35 years of age, and a second smaller peak observed between the ages of 50 and 60 years old. Also, epidemiological analyses have shown that while the incidence of adult Crohn's disease has declined slightly in developed countries, the incidence of pediatric Crohn's continues to rise, which suggests that environmental and early life exposure to, for example, cigarette smoking and antibiotic use, may play a role in triggering this disease among genetically susceptible children. [\[41\]](#) [\[42\]](#)

Pathophysiology

By being a multifactorial disorder, involving genetic, immunological, environmental, infectious and dietary factors, the immune system of predisposed individuals will converge to trigger an abnormal immune response in the intestinal mucosa. [\[41\]](#)

Genetic susceptibility can play a central role in the development of this condition because it has been identified numerous genetic loci that affect the innate immune recognition, autophagy and intestinal barrier function. One of the first and most significant discoveries was the identification of variants in the NOD2 gene, which encodes an intracellular receptor that recognizes bacterial cell wall fragments (peptidoglycans) and activates the antimicrobial response in the small intestine. When the NOD2 suffers a mutation and loses function, this bacterial sensing mechanism becomes impaired, allowing the microbes to persist or activate an inappropriate immune activation triggering chronic inflammation. Other important susceptibility genes include ATG16L1 and IRGM, which regulate autophagy, leading to a disruptive clearance of the bacteria and promoting inflammation if mutated. [\[43\]](#) [\[44\]](#)

The intestinal epithelium is another key factor in our organism as a protective and immunological barrier between the internal tissues and the external environment of the gut. When this barrier is compromised through damage tight junctions or change of the mucus layer, bacteria and toxins from the intestinal lumen can cross more easily into deep layers of the gut wall, which will increase immune system activation and promote chronic inflammation. [\[45\]](#)

Another factor that can lead to Crohn's disease is microbiome dysbiosis, in other words, an imbalance between beneficial bacteria and harmful species, which will lead to a

loss of short-chain fatty acids that protect the mucosa and increase the quantity of antigens stimulating the immune response, as seen in individuals with NOD2, ATG16L1 and IRGM mutations. [\[46\]](#)

This excessive immune response, activated by all these factors, involves both innate and adaptive immune responses, which include macrophages, neutrophils and helper T-cells (Th), such as Th1 and Th17. These immune cells are the ones that will release proinflammatory cytokines like tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), interferon-gamma (INF- γ) and interleukins (IL) such as IL-1, IL-2, IL-12 and IL-18, all of which will sustain and amplify the inflammation process, which over time will damage the intestinal wall and disrupt the normal digestive function. [\[39\]](#) [\[41\]](#)

Finally, environmental and lifestyle factors, such as smoking, diet, antibiotic exposure and urban living can influence the risk of having the disease and increase its severity. For example, early exposure to smoking and diets high in processed foods and food additives have also been linked to damage to the intestinal barrier and alterations in the microbiome, increasing Crohn's complications and raising the need for surgery. [\[47\]](#)

Furthermore, although multiple factors can potentiate the process, the final common pathway in Crohn's disease involves a sustained immune activation that will lead to chronic inflammation and mucosal damage in the gastrointestinal tract.

Comparing these multiple factors between children and adults, they seem to be more pronounced in pediatric patients, presenting with a more extensive and aggressive form of the disease and showing greater small-intestine, higher inflammatory activity and earlier progression to complications. All of this may be explained by a stronger genetic influence, combined with an immature immune system and microbiome that can respond differently to microbial and dietary stimuli. Furthermore, the longer lifetime exposure to active inflammation and the impact of this disease on growth and puberty can also contribute to a more severe course observed in children. [\[48\]](#)

Treatment

Given these physiological and developmental differences, it's easier to understand that the management of Crohn's disease in children often requires a distinct therapeutic approach when compared to adults. Even though the general treatment objectives aim to

induce or maintain remission by controlling inflammation, prevent complications and improve quality of life, pediatric patients also present with unique challenges related to growth, nutrition and long-term treatment safety. It's because of these obstacles that the choice and timing of the treatment must be considered to minimize its impact on physical development and quality of life, optimizing patient outcomes and ensuring safe and individualized care. [\[49\]](#)

Aminosalicylates

The aminosalicylates, like mesalamine, sulfasalazine, olsalazine and balsalazide, are anti-inflammatory agents that act on the colon mucosa, being their mechanism of action the inhibition of cyclooxygenase and lipoxygenase pathways, leading to a reduction in pro-inflammatory prostaglandins and leukotrienes. Historically, these class of drugs were among the first-line therapies for inflammatory bowel diseases, however, some studies have shown that their efficacy in Crohn's disease is limited and that their use is discouraged by the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) *guidelines* for both children and adults with active disease. [\[50\]](#) [\[51\]](#) [\[52\]](#)

Corticosteroids

On the other hand, corticosteroids are potent anti-inflammatory agents that have been used for a long time in the management of moderate to severe Crohn's disease and are primarily used to induce remission during acute flares but not for long-term maintenance therapy. [\[53\]](#) Their mechanism of action involves the inhibition of multiple inflammatory pathways, including the suppression of cytokines transcription, inhibition of T-cell activation and reduction of macrophage and neutrophil recruitment to the inflammation site. [\[54\]](#) The most commonly used corticosteroids in this disease are prednisone, prednisolone, methylprednisolone and the locally acting corticosteroid budesonide. Systemic corticosteroids are highly effective in inducing remission but are also associated with significant systemic side effects, apart from budesonide which has a significant first pass hepatic metabolism leading to fewer side effects and making it particularly effective in ileocecal cases where it can act locally. [\[41\]](#) [\[53\]](#)

In adult patients, these medicines are used as short-term induced therapy, during some weeks, and then followed by gradual tapering to avoid risks like osteoporosis, hypertension and adrenal suppression. [\[51\]](#) On the other hand, the use of corticosteroids in pediatric patients needs more caution and close monitoring due to their impact on growth, using the lowest effective dose in the shortest duration possible, and then transitioning to immunomodulators or biologics. Also, the use of exclusive enteral nutrition is recommended by the *guidelines* as a first approach since it offers comparable efficacy to corticosteroids, minimizing toxicity and maintaining nutritional status. [\[52\]](#)

Immunomodulators

The immunomodulators are primarily used to maintain remission and reduce dependence on corticosteroids but are also introduced if the first-line approach doesn't work. The main drugs in this category are thiopurines, like azathioprine and mercaptopurine and methotrexate, which act by suppressing immune activation common in chronic intestinal inflammation. [\[41\]](#)

Thiopurines are purine analogues that act by interfering with lymphocyte proliferation by incorporating thioguanine into DNA and RNA, interfering with replication and transcription, and thereby reducing T-cell activity. [\[55\]](#) Also, this class of drugs is recommended by ECCO for the maintenance of remission in patients with steroid-dependent Crohn's and discourages the early introduction of this therapy in patients newly diagnosed with Crohn's because there's still not enough evidence about thiopurines in early-stage disease and their onset action is slow to control active inflammation, typically requiring 8-12 weeks to achieve clinical effect. [\[51\]](#)

Methotrexate is known for interfering with folate metabolism and inhibiting the growth of rapidly dividing cells when given in high doses, however, in inflammatory and immune-mediated diseases, it's administered at lower doses, producing a different pharmacological effect. At these doses, methotrexate acts as an immunomodulatory and anti-inflammatory agent, regulating the immune system by promoting apoptosis of activated T-cells and by increasing intracellular adenosine levels, which will reduce the release of proinflammatory cytokines. [\[56\]](#)

The choice between thiopurines and methotrexate, in adults and children, depends on treatment history, genetic factors, individual health considerations, and requires stricter monitoring, especially in the pediatric population due to the higher sensitivity to side effects. [\[51\]](#) [\[52\]](#)

Biologic therapies

Biologic therapies distinguish themselves from the previous methods by offering targeted approaches that directly modulate specific components of the immune response, being used in moderate to severe cases, especially when conventional agents fail to induce or maintain remission. [\[41\]](#) [\[53\]](#)

The first and most widely used biologics in Crohn's disease are the anti-TNF agents, including infliximab, adalimumab and certolizumab pegol, working by inhibiting TNF- α , an important cytokine in the inflammatory cascade, and thereby reducing leukocyte recruitment, cytokine production and tissue injury. [\[41\]](#) [\[53\]](#) Infliximab was the first chimeric monoclonal antibody of this class to be approved and demonstrate efficacy for remission and maintenance, as well as adalimumab, a fully human monoclonal antibody, which offers similar efficacy with the convenience of being subcutaneously administered. [\[57\]](#) [\[58\]](#)

Besides anti-TNF therapy, newer classes of biologics are surging and targeting other immune pathways, like anti-integrin agents, such as vedolizumab, an anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin monoclonal antibody that blocks lymphocyte migration to the gut. [\[58\]](#) [\[59\]](#) More recently, anti-interleukin agents, such as ustekinumab, have been included in the management of this disease for their capability of inhibiting the p40 subunit in IL-12 and IL-23, thus suppressing the Th1 and Th17 pathways central to Crohn's disease inflammation. [\[41\]](#) [\[60\]](#) These newer biologic choices have become the preferred option for patients who didn't respond to anti-TNF therapy or have developed, over time, an intolerance or loss of response to them. [\[51\]](#)

The treatment of this disease has been transformed with the use of biologic therapy by providing a targeted control of the inflammation when conventional treatments fail. In adults, they're normally introduced after corticosteroids or immunomodulators, or even earlier in severe cases, aiming to prevent irreversible intestinal damage. [\[51\]](#) In the pediatric population, the use of biologics, especially infliximab and adalimumab, is increasing due to

the more aggressive disease pattern and to prevent steroid exposure, being suggested by the ECCO *guidelines* that they should be combined with an immunomodulator for efficacy reasons and immunological safety. [\[52\]](#)

Antibiotics and adjunctive therapies

Antibiotics and adjunctive therapies play a supportive role in the management of Crohn's disease by complementing the standard pharmacological treatments previously stated. Antibiotics like metronidazole and ciprofloxacin are mainly used in cases with perianal disease, abscesses or postoperative infections, however they're previously cautiously considered due to their potential to dysregulate the intestinal microbiome. [\[41\]\[53\]](#) Furthermore, adjunctive measures such as nutritional support, vitamin and mineral supplementation and, in children, exclusive enteral nutrition are also essential to correct deficiencies, promote mucosal healing and support growth. [\[61\]](#)

Although these interventions do not replace immunomodulators or biologic therapies, they can improve overall disease management, lower the complications and improve the quality of life, being essential components of a multidisciplinary approach to Crohn's disease.

Combined strategies and therapeutic sequencing according to the European Guidelines:

According to ECCO, when the first-line monotherapy, like corticosteroids for remission and immunomodulators for maintenance, fails to achieve the expected results, guidelines recommend to either optimize the current regimen or to start combination therapy, combining one of the biologic components with an immunomodulator.

If the response remains insufficient, it's suggested to follow a second-line treatment that may involve switching the biologic therapy, for example, from an anti-TNF to an anti-integrin or an anti-interleukin agents, like vedolizumab and ustekinumab. [\[51\]](#) [\[52\]](#)

In summary, these strategies are particularly important for patients with partial or non-responsive to the treatment, aggressive disease behaviour or intolerance to initial therapies, emphasizing by ECCO the importance of individualized treatment, therapeutic optimization and close monitoring.

Conclusion

To conclude, the management of Crohn's disease requires a comprehensive and individualized approach, considering the disease's severity, previous treatments and patients' characteristics. While in adults typically follows a step-up strategy, initiating with corticosteroids and immunomodulators to biologic agents, while children often need earlier and more aggressive interventions to prevent growth failure, development delay and long-term complications.

Pharmacists play a vital role within this multidisciplinary care model by ensuring the safety and efficacy of the therapy used, possible drug interactions and support therapeutic drug monitoring for the biologic therapies. Also, in pediatric patients, pharmacists are particularly important in adjusting the doses and preparing the enteral nutrition bags, essential to optimize treatment outcomes, patient safety and to promote a more personalized approach to managing Crohn's disease.

Tema 2 – Narcolepsia: da fisiopatologia à farmacoterapia.

Contextualização

Durante o estágio na Farmácia Marques Ramalho, tive a oportunidade de realizar um atendimento em que um utente procurou a farmácia com uma receita alemã em que constava o medicamento Wakix, cuja substância ativa é o pitolisant. Perante esta situação, foi necessária uma pesquisa rápida para compreender se o fármaco era autorizado e comercializado em Portugal e qual a sua indicação terapêutica, uma vez que se tratava de uma prescrição estrangeira e de uma medicação nunca antes dispensada na farmácia.

Durante a pesquisa, constatou-se que o Wakix é um medicamento indicado para o tratamento da narcolepsia, o que suscitou o interesse em compreender melhor esta doença, uma vez que se trata de uma patologia pouco abordada no contexto de farmácia comunitária. Deste modo, o presente tema tem como objetivo compreender melhor a fisiopatologia da doença, as diferentes opções terapêuticas disponíveis e, sobretudo, o papel do farmacêutico na dispensa e aconselhamento de doentes com esta condição.

Introdução

Os distúrbios do sono abrangem um vasto conjunto de doenças que prejudicam a qualidade, a duração e a arquitetura do sono podendo levar ao comprometimento do bem-estar físico, mental e social das pessoas.

A terceira edição da International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3), desenvolvida por diversas entidades internacionais, publicada em 2014 e periodicamente atualizada, é, atualmente o principal sistema de referência que agrupa os distúrbios do sono em várias categorias, como insónias, hipersonolências, distúrbios respiratórios relacionados com o sono, distúrbios do ritmo circadiano, parassónias e distúrbios de movimento relacionados ao sono.^[62] Entre as diferentes patologias classificadas pela ICSD-3 destacam-se as hipersonolências centrais, nas quais se insere a narcolepsia uma doença neurológica relativamente rara que se caracteriza por uma sonolência diurna excessiva.^[62] Para além de estar associada a sintomas como sono noturno fragmentado, paralisia do sono e alucinações hipnagógicas ou hipnopômicas, está, ainda, frequentemente associada a casos de cataplexia, que se traduz numa perda súbita do tónus muscular.^[63] É, por este mesmo sintoma que surge a designação de narcolepsia tipo 1 (NT1), associada a cataplexia, e narcolepsia tipo 2 (NT2), sem cataplexia, utilizada atualmente.

Esta doença, para além dos aspetos clínicos, tem ainda um impacto profundo na qualidade de vida das pessoas, podendo se refletir significativamente no rendimento académico ou profissional do indivíduo, dificultar o relacionamento interpessoal e aumentar o risco de acidentes, tanto de condução como laborais.^[63] Do mesmo modo, pode-se ainda esperar que estes fatores possam ter um impacto negativo a nível psicológico por muitas vezes estes doentes serem injustamente vistos como desatentos e negligentes, o que contribui para sentimentos de frustração e isolamento.

Epidemiologia

Apesar de se tratar de uma doença pouco conhecida e subdiagnosticada, acredita-se que a prevalência seja cerca de 25 a 50 casos por 100 000 habitantes, ou seja, entre 0,02%-0,05% da população pode apresentar esta patologia.^[64] Por norma, é uma doença que se manifesta pela primeira vez na adolescência, embora exista um segundo pico de incidência por volta dos 35 anos de idade. Existem ainda estudos que indicam que

aproximadamente 10-15% dos casos possam ter início ainda antes dos 10 anos de idade, contudo, a narcolepsia em idade pediátrica foi pouco explorada até o início do século XXI, o que reflete a falta de conhecimento nesta faixa etária.^[65]

Etiologia e fisiopatologia

A narcolepsia tem sido alvo de estudo desde o final do século XIX, sendo descrita pela primeira vez por Westphal, em 1877, e por Gélinau, em 1880.^[66] É atualmente caracterizada como uma doença neurológica de origem multifatorial, na qual podem estar envolvidos fatores genéticos, imunológicos e ambientais, que irão desregular os mecanismos que controlam o ciclo sono-vigília. Atualmente, reconhecem-se duas formas principais da doença, a NT1 e a NT2, que partilham algumas características clínicas mas diferem significativamente quanto à etiologia e ao envolvimento do sistema das orexinas.^[65]

Sistema orexinérgico e o seu papel fisiológico

As orexinas, também conhecidas por hipocretinas, são neuropéptidos produzidos no hipotálamo que para além de outros papéis importantes na regulação da homeostasia do corpo participam também, em diversos processos neurológicos, dentro dos quais se destacam a regulação dos períodos de sono-vigília e do sono REM.^[67]

Existem duas formas possíveis de orexinas, a orexina A (ou hipocretina 1) e a orexina B (ou hipocretina 2), sendo ambas derivadas de um precursor comum, a pré-pro-orexina, contudo diferem na sua estrutura e na afinidade pelos diferentes recetores.^[68] Assim sendo, estes neuropéptidos irão exercer as suas funções através da ligação a dois possíveis recetores orexinérgicos, o OX1R e o OX2R.^[69] Ambos os recetores pertencem à família de recetores acoplados à proteína G, captando sinais do meio extracelular e transformando-os numa resposta no interior da célula. Estudos relatam que o recetor OX1R tem maior afinidade para a orexina A, cerca de 3 vezes mais quando comparado com a orexina B, distinguindo-o do OX2R que é não-seletivo, podendo ser ativado por ambas as orexinas.^[70]

Estes neuropéptidos têm como função desempenhar um papel crucial no que toca à regulação dos ciclos de sono-vigília, atuando como promotores da vigília e da excitação neuronal, estimulando vias noradrenérgicas, dopaminérgicas, serotoninérgicas e histaminérgicas. Por outras palavras, quando o sistema orexinérgico é funcional o cérebro

mantém-se desperto durante o dia e o sono ocorre de forma consolidada durante a noite, o que nos permite concluir que se existir uma disrupção no sistema, irá haver uma instabilidade entre estes estados, levando a uma alternância abrupta entre o sono REM e a vigília.^[71] Assim sendo, torna-se evidente a correlação entre as orexinas e narcolepsia, sendo estas um dos elementos de distinção entre os dois tipos da doença.

Narcolepsia tipo 1: correlação com orexinas e cataplexia

A NT1 é a forma mais conhecida e diagnosticada da doença e é caracterizada por uma redução acentuada ou, até mesmo, a ausência de orexinas do tipo A no líquido cefalorraquidiano.^[65]

Com a perda deste sistema, características típicas do sono REM, como a atonia muscular, podem surgir em estados de vigília, resultando em episódios de cataplexia que é um dos sintomas característicos da NT1.^{[72] [73]} Este sintoma é caracterizado por uma perda súbita e transitória do tônus muscular que pode ser parcial ou completa, ou seja, afetar apenas certas zonas do corpo ou então o corpo todo. Por conseguinte, o episódio de cataplexia normalmente dá-se de forma faseada, iniciando-se na face e no pescoço, onde é comum observar-se a fala arrastada e a expressão facial flácida, e evoluindo, num episódio completo, para fraqueza nos membros e tronco, no qual o indivíduo pode cair, manter-se consciente mas incapaz de se mover durante, normalmente, entre 1 a 2 minutos. Em contrapartida, ainda sem explicação científica, os músculos envolvidos na respiração são preservados. Este sintoma, é desencadeado por emoções intensas, geralmente positivas mas podendo, em alguns casos, surgir por emoções negativas.^{[74] [75]}

Por outro lado, quando este sintoma se manifesta em crianças, pode caracterizar-se pelo aparecimento de movimentos involuntários periorais, uma marcha instável e por uma hipotonia mais prolongada, o que facilita o diagnóstico nesta faixa etária por ser um sintoma que ocorre quase exclusivamente na NT1.^[74]

Narcolepsia tipo 2

Por outro lado, a NT2 apesar de apresentar sintomas semelhantes à NT1, como sonolência diurna excessiva e entradas precoces no sono REM, difere-se na ausência de

episódios de cataplexia. Isto resulta do facto que na NT2 não existe alteração dos níveis de orexina no sistema, sugerindo que nestas situações os neurónios orexinérgicos permanecem funcionais. [\[76\]](#)

Até ao momento, os mecanismos fisiopatológicos exatos da NT2 permanecem pouco claros, existindo algumas hipóteses que propõem uma disfunção parcial ou temporária do sistema orexinérgico ou então alterações em outras vias neurotransmissoras envolvidas na regulação do sono-vigília. Adicionalmente, alguns estudos sugerem que certos casos diagnosticados como NT2 podem representar formas iniciais ou incompletas de NT1, nas quais a perda de neurónios orexinérgicos ainda não é suficiente para provocar níveis anormalmente baixos de orexina no LCR. [\[65\]](#) [\[77\]](#) [\[78\]](#)

Fatores genéticos e ambientais

Para além das diferenças orexinérgicas entre os dois tipos da doença, existem também algumas evidências de que fatores genéticos e ambientais podem desempenhar um papel determinante no seu desenvolvimento.

Uma das principais correlações entre a NT1 e um marcador genético é a associação significativa com o alelo HLA-DQB1*06:02, presente em cerca de 98% das pessoas diagnosticadas. [\[63\]](#) No entanto, embora o alelo constitua um fator de risco elevado, não é suficiente por si só para causar a doença, uma vez que também pode ser encontrado em cerca de 20% da população sem narcolepsia. [\[79\]](#) Existem ainda estudos em gémeos monozigóticos que comprovam que a genética isolada não é suficiente para provocar narcolepsia, pois existem casos em que, embora ambas as crianças compartilhem alelos de risco como o HLA-DQB106:02, apenas uma delas desenvolve o fenótipo completo de NT1. [\[80\]](#)

Estudos epidemiológicos e imunológicos relatam que infeções bacterianas e virais pela *Streptococcus pyogenes* e por Influenza A são os principais gatilhos ambientais para o desenvolvimento de NT1. Deste modo, acredita-se que, em indivíduos geneticamente predispostos, quando estes agentes patogénicos são apresentados às células T CD4+, estas irão reconhecer epítomos semelhantes ao da pré-pró-orexina, levando a que as células T autorreconheçam e ataquem os neurónios orexinérgicos. [\[81\]](#) [\[82\]](#) [\[83\]](#) [\[84\]](#)

Estes estudos são suportados pela premissa de que pacientes com NT1 apresentam um aumento dos valores de células T específicas para antígenos de *S. pyogenes* e anticorpos são detetados em cerca de 65% dos casos. [\[83\]](#) [\[84\]](#)

Em conjunto, estes estudos sustentam a crença de que a narcolepsia seja uma doença multifatorial, na qual variantes genéticas e fatores ambientais desencadeiam uma resposta autoimune que culmine na perda de neurónios orexinérgicos. [\[79\]](#)

Tratamento farmacológico:

O tratamento farmacológico da narcolepsia tem como principal objetivo controlar os sintomas, assim como, procurar melhorar a qualidade de vida dos doentes uma vez que não existe atualmente uma cura para esta patologia. Consequentemente, a escolha da terapêutica deve ser individualizada e consoante a predominância e intensidade das manifestações clínicas, como a sonolência diurna excessiva, cataplexia, alucinações hipnagógicas e hipnopômpicas e a fragmentação do sono noturno, tendo em atenção ainda a idade, estilo de vida e comorbidades do doente. Deste modo, as *Guidelines* Europeias sugerem fármacos promotores da vigília para tratamento da sonolência diurna excessiva (SDE) e agentes supressores do sono REM/estabilizadores do sono para melhoria de sintomas derivados de fenómenos característicos do sono REM e para tratamento da cataplexia. [\[85\]](#)

Fármacos para o controlo da sonolência diurna excessiva

A abordagem terapêutica para o controlo unicamente da SDE começou pelo uso de estimulantes clássicos como derivados de anfetaminas e do metilfenidato, que favoreciam o aumento de catecolaminas e, desse modo, melhoravam a vigília. Contudo, o seu uso passou para segunda linha de tratamento, em adultos, por apresentarem efeitos cardiovasculares, terem um maior potencial de abuso e tolerância, obrigando ao desenvolvimento de outros agentes mais seletivos e com melhor perfil de segurança. [\[86\]](#) Como primeira linha de tratamento de SDE, as *guidelines* Europeias sugerem o uso de Modafinil, Solriamfetol ou Pitolisant, devendo a sua escolha ser feita tendo em conta o comorbidades do doente, presença de cataplexia ou respostas prévias ao tratamento. [\[85\]](#)

Modafinil

Embora o mecanismo de ação do modafinil ainda não esteja bem esclarecido, acredita-se que as suas propriedades estimulantes resultem da inibição da recaptação de dopamina, bloqueando o seu transportador e, desta forma, promovendo o aumento da disponibilidade dopaminérgica no sistema nervoso central. [\[87\]](#)

Estudos demonstram que doses idênticas de metilfenidato e anfetaminas induzem a ativação neuronal em múltiplas regiões do cérebro, enquanto que o modafinil exerce os seus efeitos predominantemente em áreas envolvidas na regulação sono-vigília, como o hipotálamo, tálamo e locus coeruleus. Esta modelação mais restrita e específica explica o seu menor potencial de abuso e o seu perfil de segurança mais favorável, especialmente relativamente aos efeitos cardiovasculares e psiquiátricos. [\[88\]](#) [\[89\]](#)

Atualmente, em Portugal, é um medicamento sujeito a receita médica e existe no mercado sob a sua designação comercial Modiodal, e ainda sob formulações genéricas, ambos em comprimidos de 100mg de substância ativa. A sua dose inicial recomendada é de 200mg diários, podendo ser administrada em toma única, preferencialmente de manhã, ou dividida em duas doses, de manhã e meio-dia, em função da avaliação clínica do doente e da resposta à medicação. Para além disso, a dose não deve exceder os 400mg diários e a sua toma prolongada deve ser sujeita a uma reavaliação periódica uma vez que não existem dados suficientes sobre a segurança e eficácia do modafinil a longo prazo. [\[89\]](#)

Solriamfetol

O solriamfetol diferencia-se do fármaco anterior pelo seu mecanismo de ação, atuando como inibidor seletivo da recaptação de dopamina e noradrenalina, através da ligação aos seus transportadores, aumentando as suas concentrações extracelulares no SNC e, deste modo, contribuindo para a promoção da vigília e melhoria da atenção e estado de alerta. Diferentemente de outros estimuladores, este fármaco apresenta uma atividade mínima sobre o transportador de serotonina e não interage com recetores histaminérgicos H1 e H3 nem com os OX2R, o que lhe confere um perfil farmacológico mais específico e previsível. [\[75\]](#)

No dia 30 de outubro de 2025, foi publicado pelo INFARMED o relatório público de avaliação do medicamento Sunosi, cujo princípio ativo é o solriamfetol. Este medicamento

foi sujeito a uma avaliação económica, na qual foi proposta ao titular da Autorização de Introdução ao Mercado (AIM) a redução do seu preço de venda, com vista à sua comparticipação no Serviço Nacional de Saúde (SNS). No entanto, não foi alcançado um acordo entre as duas partes e como consequência, o medicamento encontra-se autorizado, mas não está atualmente a ser comercializado em Portugal, não existindo nenhum medicamento disponível no mercado nacional contendo solriamfetol. [\[90\]](#)

Pitolisant

Por outro lado, o pitolisant representa uma opção terapêutica inovadora, quando comparado com outros agentes utilizados na narcolepsia, por se tratar de um antagonista e agonista inverso seletivo dos recetores H3 da histamina. [\[75\]](#) Isto significa que este fármaco terá a capacidade de bloquear e inibir a atividade basal destes recetores e, deste modo, aumentar a síntese e libertação de histamina, aumentando consequentemente o efeito promotor do despertar e na redução da sonolência diurna. Para além disso, o pitolisant exerce também uma atividade moduladora sobre outros sistemas de neurotransmissores, promovendo o aumento da libertação de acetilcolina, noradrenalina e dopamina em diversas regiões cerebrais, o que explica o seu papel na redução das disfunções do sono REM como a cataplexia. Por outro lado, estudos demonstram que o aumento dopaminérgico não ocorre no complexo estriatal, que inclui o núcleo accumbens, o que poderá explicar o seu baixo potencial de dependência e abuso. [\[75\]](#) [\[91\]](#)

Quanto à posologia, este medicamento deve ser utilizado na dose efetiva mais baixa, havendo, se necessário, um aumento gradual das dosagens semanalmente sem exceder a dose de 36mg/dia, dose esta que deve ser administrada numa toma única de manhã. [\[91\]](#)

Assim, o pitolisant surge como opção terapêutica eficaz tanto na SDE como no controlo de episódios relacionados com o sono REM, o que representa um avanço importante sobretudo para doentes com intolerância ou contra-indicações aos medicamentos antes mencionados, ou que apresentem cataplexia significativa associada à SDE.

Sumariamente, os três fármacos apresentados diferem no seu mecanismo de ação e, consecutivamente, no seu perfil de segurança, sendo o modafinil geralmente bem

tolerado, podendo causar cefaleias, insónias ou nervosismo, sem apresentar qualquer ação na cataplexia. ^[89] Já o solriamfetol provoca com maior frequência aumento da pressão arterial, devendo ser utilizado com cautela em doentes com problemas cardiovasculares e, tal como o modafinil, também não tem eficácia anticataplética. Por outro lado, o pitolisant encontra-se sobretudo associado a insónias, irritabilidade e queixas gastrointestinais e destaca-se dos anteriores por atuar tanto na sonolência como na cataplexia. ^[91]

Fármacos para tratamento da cataplexia e sintomas relacionados com o sono REM:

O tratamento da cataplexia e de outros sintomas associados ao sono REM, como alucinações hipnagógicas/hipnopômicas e a paralisia do sono baseia-se na supressão parcial do sono REM e na melhoria da estrutura do sono noturno. ^[85]

Oxibato de Sódio

Segundo as *guidelines* Europeias, o oxibato de sódio juntamente com o pitolisant fazem parte da primeira linha de tratamento conjunto de cataplexia e SDE. ^[85] O oxibato de sódio é o sal sódico do ácido gama-hidroxibutírico (GHB), uma substância estudada pelo seu potencial hipnótico e pela capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. O GHB é um metabolito endógeno do ácido-gamaaminobutírico (GABA) que é o principal neurotransmissor inibitório do SNC, exercendo efeitos sedativos, ansiolíticos e promotores do sono. O seu mecanismo de ação envolve principalmente a ativação dos recetores GABA_B, nos quais atua como agonista fraco, promovendo a indução do sono profundo e a consolidação das fases do sono de ondas lentas, e atua ainda nos recetores específicos do GHB, modulando a libertação de neurotransmissores como a dopamina e o glutamato, influenciando assim o tónus neuronal, humor e a regulação do ciclo sono-vigília. ^[92] Por apresentar propriedades estimulantes, este medicamento pode apresentar riscos de abuso, uso recreativo e envolvimento em contextos ilícitos, sendo fundamental o controlo rigoroso da sua prescrição e devendo haver ainda uma monitorização clínica regular. ^[92]

Contudo, este fármaco mesmo estando aprovado pela União Europeia para o tratamento da narcolepsia com cataplexia em adultos não se encontra atualmente disponível em Portugal. Assim sendo, a sua utilização só poderá acontecer através de mecanismos de acesso excecional mediante a autorização específica do INFARMED. Esta ausência de comercialização pode estar relacionada com questões de custo, negociação de

preço e comparticipação pública, uma vez que o medicamento foi alvo de avaliação económica por parte do INFARMED e não terá cumprido todos os critérios exigidos para a sua circulação em mercado nacional.^[93]

Antidepressivos

Já os antidepressivos são utilizados devido à sua capacidade de suprimir o sono REM e, atualmente, os inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, como a venlafaxina, são preferíveis aos tricíclicos, como a clomipramina por apresentarem menos efeitos adversos.^[75]

Estratégias combinadas e sequência terapêutica segundo as *guidelines* Europeias

As diretrizes Europeias sugerem que quando a monoterapia não é suficiente após 4 a 6 semanas, deve ser considerada a possibilidade de combinação terapêutica ou a passagem para a segunda linha de tratamento. Nas situações de SDE e cataplexia as combinações mais utilizadas são o oxibato de sódio associado a agentes promotores da vigília, como modafinil, solriamfetol e pitolisant, ou ainda associado a antidepressivos.^[85]

Já a segunda linha de tratamento a escolha varia conforme a resposta clínica do doente à primeira escolha. Nesta, pode-se optar novamente por uma nova monoterapia ou adotar combinações de fármacos como, o pitolisant associado a modafinil ou solriamfetol, ou o oxibato de sódio com um promotor de vigília.^[85]

Em suma, esta terapêutica combinada e segunda linha de tratamento destina-se a doentes com uma resposta inicial parcial, sintomas múltiplos ou intolerância aos fármacos iniciais.

Conclusão

A narcolepsia é uma doença neurológica crónica e incapacitante que compromete de forma significativa a qualidade de vida dos doentes, tornando essencial o seu diagnóstico precoce e início de tratamento atempado.

O farmacêutico assume um papel determinante na abordagem terapêutica, não só pela dispensa e monitorização da medicação, mas também no apoio à adesão terapêutica, educação do doente e da família e vigilância de possíveis reações adversas. Para além disso,

deve realçar a importância do tratamento não farmacológico, como a higiene do sono, realização, se possível, de sesta planeada, aconselhamento de outros profissionais de saúde, como psicólogos, são fundamentais para otimizar os resultados terapêuticos e favorecer a integração social e profissional dos doentes.

Quanto ao futuro, as perspetivas terapêuticas parecem promissoras, existindo já estudos sobre agonistas dos recetores orexinérgicos, novas moléculas com ação mais seletiva que poderão permitir uma intervenção mais dirigida à fisiopatologia da doença, indo além do controlo sintomático.^[94]

Conclusão global

O estágio curricular constituiu uma etapa determinante na minha formação como futura farmacêutica, representando o elo entre os conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do curso e a sua aplicação prática em contextos reais de trabalho. Ao longo destes meses, tive a oportunidade de desenvolver competências tanto técnicas como analíticas, essenciais à profissão, o que me permitiu compreender melhor a complexidade e responsabilidade de um farmacêutico.

A experiência no National Institute of Children's Diseases proporcionou-me um contacto profundo com a farmácia hospitalar pediátrica, tornando possível entender todo o processo do circuito do medicamento a nível hospitalar, reforçando a importância do rigor, da precisão e da segurança em todos os processos em que participa o farmacêutico.

Paralelamente, a passagem pela farmácia Marques Ramalho e pelos seus diferentes setores, ajudou a consolidar a importância do farmacêutico comunitário na sociedade. Para além disso, permitiu-me aproximar-me do utente, compreender melhor as suas necessidades individuais e perceber a importância do papel do farmacêutico tanto no aconselhamento quanto como promotor da saúde e do uso racional do medicamento.

Assim, o estágio revelou-se não apenas um período de aprendizagem prática mas, também, um momento de crescimento pessoal e profissional, o que me permitiu perceber a importância da atualização científica contínua, da investigação e da reflexão crítica na prática farmacêutica. Em suma, a experiência adquirida ao longo de todos estes meses, tanto em contexto hospitalar como comunitário, foi determinante para a minha formação, preparando-me para os diversos desafios da profissão e reforçando a ideia de que o conhecimento teórico e a experiência prática caminham sempre lado a lado na construção de um farmacêutico de excelência.

Bibliografia

- [1] NÚDCH [Online] Disponível em: <https://nudch.eu/en/about-the-hospital>
- [2] Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*. 2022;14(21):4480. Published 2022 Oct 25. doi:10.3390/nu14214480
- [3] ICD-10-CM Diagnosis Code Q41.1 [Online] Disponível em: <https://www.icd10data.com/ICD10CM/Codes/Q00-Q99/Q38-Q45/Q41-/Q41.1>
- [4] Reyhanoglu, G. and P. Tadi (2025). Etoposide. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing
- [5] DrugBank. Etoposide (DB00773) [Online] Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00773#BE0002425>
- [6] Toffoli, G., et al. (2004). "Pharmacokinetic Optimization of Treatment with Oral Etoposide." *Clinical Pharmacokinetics* 43(7): 441-466
- [7] Oronowicz, J., et al. (2021). "Ascorbate-induced oxidative stress mediates TRP channel activation and cytotoxicity in human etoposide-sensitive and -resistant retinoblastoma cells." Laboratory Investigation **101**(1): 70-88.
- [8] Joel, S. P., et al. (1995). "Stability of the i.v. and oral formulations of etoposide in solution." *Cancer Chemother Pharmacol* 37(1-2): 117-124.
- [9] Shirasaka, Y., et al. (2013). "Long-lasting inhibitory effect of apple and orange juices, but not grapefruit juice, on OATP2B1-mediated drug absorption." *Drug Metab Dispos* 41(3): 615-621.
- [10] PharmaExcipients AG. Introduction to Talc as a Pharmaceutical Excipient 2024 [Online]. Disponível em: <https://www.pharmaexcipients.com/talc-excipient/>
- [11] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM). Talc. In: *European Pharmacopoeia*, 6th ed. Monograph no. 0438. 3013-3014.

- [12] Nehra A, Alterowitz R, Culkin DJ, et al. Peyronie's Disease: AUA Guideline. J Urol. 2015;194(3):745-753. doi:10.1016/j.juro.2015.05.098
- [13] E. V. Li, R. Esterquest, M. N. Pham, E. J. Panken, C. Amarasekera, A. Siebert, et al. Expert Rev Clin Pharmacol 2021 Vol. 14 Issue 6 Pages 703-713 DOI: 10.1080/17512433.2021.1903873
- [14] F. Di Maida, G. Cito, L. Lambertini, F. Valastro, G. Morelli, A. Mari, et al. World J Mens Health 2021 Vol. 39 Issue 3 Pages 399-405 Accession Number: 32648381 PMCID: PMC8255406 DOI: 10.5534/wjmh.200065
- [15] Smith JF, Walsh TJ, Conti SL, Turek P, Lue T. Risk factors for emotional and relationship problems in Peyronie's disease. J Sex Med. 2008;5(9):2179-2184. doi:10.1111/j.1743-6109.2008.00949.x
- [16] Teloken P, Katz D. Medical Management of Peyronie's Disease: Review of the Clinical Evidence. Med Sci (Basel). 2019;7(9):96. Published 2019 Sep 18. doi:10.3390/medsci7090096
- [17] Choi J, Han YN, Rha EY, et al. Verapamil-containing silicone gel reduces scar hypertrophy. Int Wound J. 2021;18(5):647-656. doi:10.1111/iwj.13566
- [18] Lee RC, Ping JA. Calcium antagonists retard extracellular matrix production in connective tissue equivalent. J Surg Res. 1990;49(5):463-466. doi:10.1016/0022-4804(90)90197-a
- [19] DrugBank. Clobetasol propionate (DB01013) [Online]. Acedido a: 26 setembro 2025. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01013>
- [20] Joglar A, Song J, Golovko G, Jay J, Wolf S, El Ayadi A. Comparing the Effectiveness of Glucocorticoids in Preventing Hypertrophic Scar Diagnosis in Burn Patients. Medicina (Kaunas). 2023;59(11):1970. Published 2023 Nov 8. doi:10.3390/medicina59111970
- [21] Fagron Brasil. Pentravan [Online]. 2025 Acedido a: 4 out 2025. Disponível em: <https://br.fagron.com/products/pentravan/>

- [22] Osborne DW, Musakhanian J. Skin Penetration and Permeation Properties of Transcutol®-Neat or Diluted Mixtures. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19(8):3512-3533. doi:10.1208/s12249-018-1196-8
- [23] Fagron Brasil. Alprostadil Fagron [Online]. 2025 Acedido a: 6 out 2025. Disponível em: <https://br.fagron.com/products/alprostadil-fagron/>
- [24] Vargas-Mora P, Morgado-Carrasco D, Fustà-Novell X. Porokeratosis: A Review of Its Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Treatment. *Poroqueratosis. Revisión de su etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111(7):545-560. doi:10.1016/j.ad.2020.03.005
- [25] Ghani H, Richards E, Truong TM, Rao BK, Zhang A. A Review of the Efficacy of Topical Statins for Treating Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis. *J Drugs Dermatol*. 2023;22(10):1053-1057. doi:10.36849/JDD.7540
- [26] Lengvári L, Takács K, Lengyel A, et al. Mevalonate kinase deficiency: an updated clinical overview and revision of the SHARE recommendations. *Front Immunol*. 2024;15:1466844. Published 2024 Nov 12. doi:10.3389/fimmu.2024.1466844
- [27] Li M, Min W, Wang J, et al. Effects of mevalonate kinase interference on cell differentiation, apoptosis, prenylation and geranylgeranylation of human keratinocytes are attenuated by farnesyl pyrophosphate or geranylgeranyl pyrophosphate. *Exp Ther Med*. 2020;19(4):2861-2870. doi:10.3892/etm.2020.8569]
- [28] Cabo H, Sabban EC, Peralta R, Salerni G. Disseminated Superficial Actinic Porokeratosis Treated with Topical Simvastatin: Evaluation of Therapeutic Response with Dermoscopy. *Dermatol Pract Concept*. 2024;14(4):e2024247. Published 2024 Oct 30. doi:10.5826/dpc.1404a247
- [29] Jerjen R, Koh WL, Sinclair R. Effective treatment of disseminated superficial actinic porokeratosis using a novel topical cholesterol/simvastatin combination cream. *Australas J Dermatol*. 2021;62(1):93-94. doi:10.1111/ajd.13473

- [30] Zhu T, Tian D, Zhang L, et al. Novel mutations in mevalonate kinase cause disseminated superficial actinic porokeratosis. *Br J Dermatol*. 2019;181(2):304-313. doi:10.1111/bjd.17596
- [31] Direção Geral da Saúde (DGS). Saúde da Mulher. Interrupção Voluntária da Gravidez. (2025). [Online] Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-da-mulher/interruptao-voluntaria-da-gravidez/>
- [32] Canário C, Figueiredo B, Ricou M. Abortamento: enquadramento legal, deontológico e perspectiva ética [Abortion: legal, deontological and ethical framework]. *Acta Med Port*. 2011;24 Suppl 4:791-798.
- [33] Krugh M, Patel P, Maani CV. Misoprostol. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; December 11, 2024
- [34] Laboratórios Pfizer, Lda. Cytotec 0,2 mg comprimidos: Resumos das Características do Medicamento (aprovado em 31-05-2019 pelo INFARMED). Portugal, Porto Salvo: Laboratórios Pfizer, Lda.
- [35] Direção-Geral da Saúde (DGS). Circular normativa: interrupção medicamentosa da gravidez [Online]. Lisboa: SPDC; 2007 [citado 15 out 2025]. Disponível em: https://www.spdc.pt/files/legix/11268_3.pdf
- [36] Centro Hospitalar Lisboa Norte, Unidade de Obstetrícia e Ginecologia. Serviço de Obstetrícia. Tenho uma indução do trabalho de parto programada — o que é importante saber? [Online]. [citado 14 out 2025]. Disponível em: https://www.ulssm.min-saude.pt/media/k2/attachments/servico_obstetricia/Tenho%20uma%20inducacao%20do%20trabalho%20de%20parto%20programada%20%20o%20que%20e%20importante%20saber.pdf
- [37] Bakker R, Pierce S, Myers D. The role of prostaglandins E1 and E2, dinoprostone, and misoprostol in cervical ripening and the induction of labor: a mechanistic approach. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(2):167-179. doi:10.1007/s00404-017-4418-5

- [38] Audet M, White KL, Breton B, et al. Crystal structure of misoprostol bound to the labor inducer prostaglandin E2 receptor. *Nat Chem Biol*. 2019;15(1):11-17. doi:10.1038/s41589-018-0160-y
- [39] Ranasinghe IR, Tian C, Hsu R. Crohn Disease. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; February 24, 2024.
- [40] Andrews AR, Putra J. Special Considerations in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Pathology. *Diagnostics* (Basel). 2025;15(7):831. Published 2025 Mar 25. doi:10.3390/diagnostics15070831
- [41] Dolinger M, Torres J, Vermeire S. Crohn's disease. *Lancet*. 2024;403(10432):1177-1191. doi:10.1016/S0140-6736(23)02586-2
- [42] Tan HQ, Li QK, Jiang MR, Bin DH. Global burden of inflammatory bowel disease in children and adolescents, 1990-2021: trends, age-specific patterns and future projections. *Front Pediatr*. 2025;13:1670440. Published 2025 Sep 3. doi:10.3389/fped.2025.1670440
- [43] Kayali S, Fantasia S, Gaiani F, Cavallaro LG, de'Angelis GL, Laghi L. NOD2 and Crohn's Disease Clinical Practice: From Epidemiology to Diagnosis and Therapy, Rewired. *Inflamm Bowel Dis*. 2025;31(2):552-562. doi:10.1093/ibd/izae075
- [44] Okai N, Watanabe T, Minaga K, Kamata K, Honjo H, Kudo M. Alterations of autophagic and innate immune responses by the Crohn's disease-associated ATG16L1 mutation. *World J Gastroenterol*. 2022;28(26):3063-3070. doi:10.3748/wjg.v28.i26.3063
- [45] Dunleavy KA, Raffals LE, Camilleri M. Intestinal Barrier Dysfunction in Inflammatory Bowel Disease: Underpinning Pathogenesis and Therapeutics. *Dig Dis Sci*. 2023;68(12):4306-4320. doi:10.1007/s10620-023-08122-w
- [46] Ozbey D, Saribas S, Kocazeybek B. Gut microbiota in Crohn's disease pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2025;31(6):101266. doi:10.3748/wjg.v31.i6.101266
- [47] Chhibba T, Gros B, King JA, et al. Environmental risk factors of inflammatory bowel disease: toward a strategy of preventative health. *J Crohns Colitis*. 2025;19(4):jjaf042. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaf042

- [48] Moon JS. Clinical Aspects and Treatments for Pediatric Inflammatory Bowel Diseases. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2019;22(1):50-56. doi:10.5223/pghn.2019.22.1.50
- [49] Al-Beltagi M, Saeed NK, Mani PKC, Bediwy AS, Elbeltagi R. Inflammatory bowel disease in paediatrics: Navigating the old challenges and emerging frontiers. *World J Gastroenterol*. 2025;31(35):111934. doi:10.3748/wjg.v31.i35.111934
- [50] Honap S, Sharma E, Samaan MA. 5-ASAs in Crohn's Disease: Time to Stop the Salicylate?. *Dig Dis Sci*. 2022;67(7):2699-2700. doi:10.1007/s10620-021-07304-8
- [51] Gordon H, Minozzi S, Kopylov U, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2024;18(10):1531-1555. doi:10.1093/ecco-jcc/jjae091
- [52] van Rheenen PF, Aloï M, Assa A, et al. The Medical Management of Paediatric Crohn's Disease: an ECCO-ESPGHAN Guideline Update. *J Crohns Colitis*. 2021;15(2):jjaa161. doi:10.1093/ecco-jcc/jjaa161
- [53] Cushing K, Higgins PDR. Management of Crohn Disease: A Review. *JAMA*. 2021;325(1):69-80. doi:10.1001/jama.2020.18936
- [54] Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids: Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2016;42(1):15-vii. doi:10.1016/j.rdc.2015.08.002
- [55] Neurath M. Thiopurines in IBD: What Is Their Mechanism of Action?. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2010;6(7):435-436.
- [56] Rosh JR. The Current Role of Methotrexate in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2020;16(1):43-46.
- [57] Lopane C. Clinical Overview: Biologic Agents for the Treatment of Crohn Disease; Pharmacy Times Articles. Published May 31, 2023. Accessed: <https://www.pharmacytimes.com/view/clinical-overview-biologic-agents-for-the-treatment-of-crohn-disease>

- [58] Samaan M, Campbell S, Cunningham G, Tamilarasan AG, Irving PM, McCartney S. Biologic therapies for Crohn's disease: optimising the old and maximising the new. *F1000Res*. 2019;8:F1000 Faculty Rev-1210. Published 2019 Jul 29. doi:10.12688/f1000research.18902.1
- [59] Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2013;369(8):711-721. doi:10.1056/NEJMoa1215739
- [60] Gisbert JP, Chaparro M. Ustekinumab to treat Crohn's disease. Ustekinumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol*. 2017;40(10):688-698. doi:10.1016/j.gastrohep.2017.08.006
- [61] Weisshof R, Chermesh I. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015;18(6):576-581. doi:10.1097/MCO.0000000000000226
- [62] Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-1394. doi:10.1378/chest.14-0970
- [63] Morse AM, Kim SY, Harris S, Gow M. Narcolepsy: Beyond the Classic Pentad. *CNS Drugs*. 2025;39(Suppl 1):9-22. doi:10.1007/s40263-024-01141-9
- [64] Longstreth WT Jr, Koepsell TD, Ton TG, Hendrickson AF, van Belle G. The epidemiology of narcolepsy. *Sleep*. 2007;30(1):13-26. doi:10.1093/sleep/30.1.13
- [65] Bassetti CLA, Adamantidis A, Burdakov D, et al. Narcolepsy - clinical spectrum, aetiopathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(9):519-539. doi:10.1038/s41582-019-0226-9
- [66] Schenck CH, Bassetti CL, Arnulf I, Mignot E. English translations of the first clinical reports on narcolepsy and cataplexy by Westphal and Gélinau in the late 19th century, with commentary. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(3):301-311.
- [67] Orexin System: The Key for a Healthy Life S. Chieffi, M. Carotenuto, V. Monda, A. Valenzano, I. Villano, F. Precenzano, et al. *Frontiers in Physiology* 2017 Vol. Volume 8 –

2017

DOI:10.3389/fphys.2017.00357<https://www.frontiersin.org/journals/physiology/articles/10.3389/fphys.2017.00357>

[68] Kukkonen JP, Jacobson LH, Hoyer D, Rinne MK, Borgland SL. International Union of Basic and Clinical Pharmacology CXIV: Orexin Receptor Function, Nomenclature and Pharmacology. *Pharmacol Rev.* 2024;76(5):625-688. Published 2024 Aug 15. doi:10.1124/pharmrev.123.000953

[69] Chieffi S, Carotenuto M, Monda V, et al. Orexin System: The Key for a Healthy Life. *Front Physiol.* 2017;8:357. Published 2017 May 31. doi:10.3389/fphys.2017.00357

[70] Wang Y, Fu S, Mao J, Cui K, Jiang H. Hypocretin: a promising target for the regulation of homeostasis. *Front Neurosci.* 2025;19:1638270. Published 2025 Aug 25. doi:10.3389/fnins.2025.1638270

[71] Li SB, de Lecea L. The hypocretin (orexin) system: from a neural circuitry perspective. *Neuropharmacology.* 2020;167:107993. doi:10.1016/j.neuropharm.2020.107993

[72] Dauvilliers Y, Arnulf I, Mignot E. Narcolepsy with cataplexy. *Lancet.* 2007;369(9560):499-511. doi:10.1016/S0140-6736(07)60237-2

[73] Nardone R, Golaszewski S, Höller Y, Christova M, Trinkla E, Brigo F. Neurophysiological insights into the pathophysiology of REM sleep behavior disorders: a review. *Neurosci Res.* 2013;76(3):106-112. doi:10.1016/j.neures.2013.03.009

[74] Scammell TE. Narcolepsy. *N Engl J Med.* 2015;373(27):2654-2662. doi:10.1056/NEJMr1500587

[75] Thorpy MJ, Bogan RK. Update on the pharmacologic management of narcolepsy: mechanisms of action and clinical implications. *Sleep Med.* 2020;68:97-109. doi:10.1016/j.sleep.2019.09.001

[76] Thannickal TC, Nienhuis R, Siegel JM. Localized loss of hypocretin (orexin) cells in narcolepsy without cataplexy. *Sleep.* 2009;32(8):993-998. doi:10.1093/sleep/32.8.993

- [77] José Ortega-Albás J, López García R, Martínez Martínez A, Carratalá Monfort S, Antonio Royo Prats J, Albiol Varela L, et al. Narcolepsy Treatment: Present and Future. Sleep Medicine and the Evolution of Contemporary Sleep Pharmacotherapy. IntechOpen; 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.99777>
- [78] Andlauer O, Moore H 4th, Hong SC, et al. Predictors of hypocretin (orexin) deficiency in narcolepsy without cataplexy. Sleep. 2012;35(9):1247-55F. Published 2012 Sep 1. doi:10.5665/sleep.2080
- [79] Miyagawa, T., Tokunaga, K. Genetics of narcolepsy. Hum Genome Var 6, 4 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41439-018-0033-7>
- [80] Campos JHC, Aguilar ACR, Antoneli F, et al. Whole-genome analysis of monozygotic Brazilian twins discordant for type 1 narcolepsy: a case report. BMC Neurol. 2022;22(1):439. Published 2022 Nov 18. doi:10.1186/s12883-022-02921-w
- [81] Yoshida-Tanaka K, Shimada M, Honda Y, et al. Narcolepsy type I-associated DNA methylation and gene expression changes in the human leukocyte antigen region. Sci Rep. 2023;13(1):10464. Published 2023 Jun 28. doi:10.1038/s41598-023-37511-4
- [82] Ollila HM, Sharon E, Lin L, et al. Narcolepsy risk loci outline role of T cell autoimmunity and infectious triggers in narcolepsy. Nat Commun. 2023;14(1):2709. Published 2023 May 15. doi:10.1038/s41467-023-36120-z
- [83] Khajavi L, Nguyen XH, Queriaux C, et al. The transcriptomics profiling of blood CD4 and CD8 T-cells in narcolepsy type I. Front Immunol. 2023;14:1249405. Published 2023 Nov 23. doi:10.3389/fimmu.2023.1249405
- [84] Luo G, Ambati A, Lin L, et al. Autoimmunity to hypocretin and molecular mimicry to flu in type 1 narcolepsy. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(52):E12323-E12332. doi:10.1073/pnas.1818150116
- [85] Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. Eur J Neurol. 2021;28(9):2815-2830. doi:10.1111/ene.14888

[86] Verghese C, Patel P, Abdijadid S. Methylphenidate. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; October 29, 2024.

[87] European Medicines Agency. Modafinil – referral [Online]. 2011 Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/modafinil>

[88] Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. Neuropsychopharmacology. 2008;33(7):1477-1502. doi:10.1038/sj.npp.1301534

[89] Modiodal 100mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento (INFARMED). (s.d.). European Medicines Agency. Acedido a 02 novembro 2025, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[90] INFARMED, I.P.. Relatório de avaliação de financiamento público de Sunosi (Solriamfetol) — Narcolepsia [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Sunosi+%28Solriamfetol%29+-+Narcolepsia/bda0a68a-4732-6897-ce67-a7ee847ac907>

[91] Wakix 18mg comprimidos: Resumo das Características do Medicamento (INFARMED). (s.d.). European Medicines Agency. Acedido a 02 novembro 2025, em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

[92] Roth T. Therapeutic Use of γ -Hydroxybutyrate: History and Clinical Utility of Oxybates and Considerations of Once- and Twice-Nightly Dosing in Narcolepsy. CNS Drugs. 2025;39(Suppl 1):37-51. doi:10.1007/s40263-024-01150-8

[93] INFARMED, I.P.. Relatório de avaliação prévia de medicamento para uso humano em meio hospitalar: Oxibato de sódio (Parecer N.º 032) [Internet]. Lisboa; 2009 Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1424140/032_oxibato_ParecerNet.pdf/efee5849-f60d-4770-ac0a-ba496d25e54b?version=1.0

[94] Pozzi D, Siegrist R, Peters JU, et al. Discovery of a New Class of Orexin 2 Receptor Agonists as a Potential Treatment for Narcolepsy. *J Med Chem.* 2025;68(10):10173-10189. doi:10.1021/acs.jmedchem.5c00362

Anexos

Anexo 1. Instruções de utilização da Airless Pen Fagron.

1. Retirar do frigorífico imediatamente antes do seu uso 2. Higienizar as mãos. 3. Retirar a tampa do aplicador		6. Deverá ser aplicado dentro do meato uretral (orifício do pênis) e ao seu redor o número de clicks orientado pelo médico, durante o tempo prescrito.	
4. Expor a glândula (cabeça do pênis), segurá-la entre os dedos promovendo a abertura do orifício do meato uretral (ponta do pênis)		7. É possível que parte do medicamento não penetre no orifício, permanecendo sobre a pele. Nesse caso, deve-se massajar suavemente até que seja totalmente absorvido	
5. Com a outra mão segurar o aplicador com a ponta de silicone inserida no orifício. Com o polegar acionar o êmbolo, apertando até ao final para ejetar o produto.		8. Tapar o aplicador e manter no frigorífico dentro do estojo de transporte até à próxima utilização 9. Lavar as mãos após o uso.	

Imagem adaptada do site da Fagron: <https://br.fagron.com/products/alprostadi-fagron/>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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