U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Tânia Agra Sencadas

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Tânia Agra Sencadas

Hospital Pedro Hispano
10 de março a 2 de maio de 2025

Farmácia Lusitana
19 de maio a 9 de setembro de 2025

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

Orientador: Professora Doutora Maria Beatriz Quinaz
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. João Pedro Cocharra
Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Cristina Araújo

Novembro de 2025

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 21 de novembro de 2025

Tânia Agra Sencadas

Resumo

O presente relatório teve por base os seis meses de estágio, nomeadamente a experiência nos serviços farmacêuticos do Hospital Pedro Hispano e na Farmácia Lusitana, onde foi possível recordar conteúdos lecionados na faculdade e ver a sua aplicabilidade e ainda, aprofundar alguns temas e adquirir novos conhecimentos.

Numa parte inicial é feita a contextualização do local de estágio em farmácia hospitalar, o Hospital Pedro Hispano, e uma representação em cronograma das atividades desenvolvidas e o período no qual aconteceram, bem como uma breve explicação. De seguida, são descritas as três atividades que foram desenvolvidas neste período de estágio, sendo elas: Deteção da interação entre rosuvastatina e ticagrelor no serviço de validação farmacêutica; Importância da dispensa em farmácia de ambulatório para deteção e notificação de reações adversas ao medicamento e Monitorização terapêutica de aminoglicosídeos em contexto de visita clínica ao serviço de medicina intensiva. Posteriormente é feita uma nova contextualização, do local de estágio em farmácia comunitária, a Farmácia Lusitana, e é apresentado o cronograma e explicação das atividades desenvolvidas. No seu seguimento surge a descrição das três atividades desenvolvidas nomeadamente: O uso de sildenafil como adjuvante na reprodução medicamente assistida; Desenvolvimento de um medicamento manipulado para tratamento de tinea capitis e Importância do papel do farmacêutico no tratamento de pitiríase versicolor.

Numa segunda parte do relatório são desenvolvidos dois temas científicos que surgiram no contexto de estágio em farmácia comunitária. O primeiro, a Importância da vacinação contra herpes zoster numa população envelhecida, surgiu do papel das farmácias comunitárias na vacinação e adesão a esta medida preventiva, abordando os problemas relacionados com a reativação do vírus e o mecanismo de imunização da atual vacina disponível. O segundo tema, o Papel do butirato como possível terapia adjuvante na doença inflamatória intestinal,surgiu da necessidade de acompanhar a inovação científica e perceber melhor a imunopatogénese da doença inflamatória intestinal e como a suplementação com butirato poderá ser uma terapia adjuvante.

Agradecimentos

Chegado ao fim desta bonita e enriquecedora jornada, ficam memórias de anos desafiantes, marcados por estudo intenso e muita aprendizagem, mas sobretudo os laços que foram criados e as pessoas que marcaram cada etapa e me ajudaram a chegar até aqui.

Desejo expressar a minha sincera gratidão à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, em particular à professora Dra. Maria Beatriz Quinaz pela orientação prestada, pela atenção, disponibilidade e compreensão demonstradas ao longo deste percurso.

Um agradecimento igualmente sentido aos membros dos serviços farmacêuticos da ULSM - farmacêuticos, residentes e técnicos - que com profissionalismo, dedicação e simpatia, tornaram esta experiência verdadeiramente enriquecedora. Em particular, ao meu monitor, Dr. João Cocharra, que mesmo perante um elevado volume de trabalho, sempre se mostrou disponível e me transmitiu valiosos ensinamentos sobre o papel do farmacêutico hospitalar.

Quero também agradecer à equipa da Farmácia Lusitana, pela forma calorosa como me recebeu e por toda a ajuda, disponibilidade e partilha de conhecimento. Um reconhecimento especial à Dra. Cristina Araújo, pelo apoio constante, pela dedicação e pela motivação que me transmitiu, incentivando-me a aprender mais e melhor.

Agradeço aos meus amigos, Maria João, Diogo, Elis, Sofia, Eduarda e Maria Inês, que tornaram cada ida ao Porto e cada época de exames melhor, entre sorrisos, gargalhadas e companheirismo deram um toque doce aos momentos mais exigentes, tornando-os boas recordações.

À minha Sara, que acompanha-me desde pequena, agradeço por estares sempre presente, pela amizade incondicional e por seres o apoio que qualquer pessoa desejaria ter.

Agradeço de coração à minha família, aos meus pais, irmão e avó Dores, por estarem sempre do meu lado, apoiando-me em cada etapa, por toda a compreensão, paciência e carinho que tiveram em todos os momentos, especialmente nos momentos menos bons. Obrigada por toda a motivação e encorajamento, sem vocês não teria realizado este sonho.

Por fim, um agradecimento especial ao Carlos, o meu porto de abrigo de todas as horas, que sempre acreditou em mim e incentivou-me a ser melhor e dar o meu melhor a cada dia.

Índice geral

Declaração de Integridade iii

Índice de Tabelas vii

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos viii

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar 1

1- Contextualização do estágio curricular 1

2- Cronograma e sua explicação 2

Atividade 1: Deteção da interação entre rosuvastatina e ticagrelor no serviço de validação farmacêutica 4

Atividade 2: Importância da dispensa em farmácia de ambulatório para deteção e notificação de reações adversas ao medicamento 6

Atividade 3: Monitorização terapêutica de aminoglicosídeos em contexto de visita clínica ao serviço de medicina intensiva 9

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária 12

1- Contextualização do estágio curricular 12

2- Cronograma e sua explicação 13

Atividade 1: O uso de sildenafil como adjuvante na reprodução medicamente assistida 15

Atividade 2: Desenvolvimento de um medicamento manipulado para tratamento de tinea capitis 17

Atividade 3: Importância do papel do farmacêutico no tratamento de pitiríase versicolor 19

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento 21

Tema 1– Importância da vacinação contra herpes zoster numa população envelhecida 21

1. Contextualização do tema 21
2. Características do vírus varicela-zona e da primeira infeção 21
3. Estabelecimento de latência, Reativação e herpes zoster 23
4. Envelhecimento populacional e o papel da imunossenescência na vacinação 25
5. Vacinas contra o herpes zoster e recomendações 25
6. Conclusão 29

Tema 2 – Papel do butirato como possível terapia adjuvante na doença inflamatória intestinal 30

1. Contextualização do tema 30
2. Introdução à Doença Inflamatória Intestinal 30
3. Imunopatogénese 31
4. Terapia farmacológica 34
5. Papel da microbiota intestinal e do butirato na DII 35
6. Conclusão 38

Conclusão global 39

Bibliografia 40

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.....2

Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....13

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

BCRP: proteína de resistência ao cancro de mama (do inglês *breast cancer resistance protein*)

COX-1: ciclooxigenase 1

DII: doença inflamatória intestinal

DNA: ácido desoxirribonucleico (do inglês *deoxyribonucleic acid*)

GMPc: monofosfato de guanosina cíclico (do inglês *guanylate monophosphate cyclic*)

IE62: proteína imediata precoce 62 (do inglês *immediate early 62 protein*)

IFN-γ: interferão gama (do inglês *Interferon gamma*)

IL-1β : interleucina 1 beta

IL-4: interleucina 4

IL-5: interleucina 5

IL-6: interleucina 6

IL 10: interleucina 10

IL-12: interleucina 12

IL-13: interleucina 13

IL-17A: interleucina 17A

IL-18: interleucina 18

IL-22: interleucina 22

IL-23: interleucina 23

ILC2: células linfoides inatas do tipo 2 (do inglês *type 2 innate lymphoid cells*)

LDL: lipoproteína de baixa densidade (do inglês *low-density lipoprotein*)

NF-κB: fator nuclear kappa B (do inglês *nuclear factor kappa B*)

NK: *natural killer*

NPH: nevralgia pós-herpética

ORF63: quadro de leitura aberto 63 (do inglês *open reading frame 63*)

STAT 3: transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (do inglês *signal transducer and activator of transcription 3*)

TGF-β: fator de crescimento transformador beta (do *inglês transforming growth factor beta*)

Th1: células T auxiliares 1 (do inglês *T helper 1 cell*)

Th2: células T auxiliares 2 (do inglês *T helper 2 cell*)

Th9: células T auxiliares 9 (do inglês *T helper 9 cell*)

Th17: células T auxiliares 17 (do inglês *T helper 17 cell*)

Th22: células T auxiliares 22 (do inglês *T helper 22 cell*)

TLR4: recetores *toll-like* 4 (do inglês *toll-like receptor 4*)

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

ULSM: Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E.

VLT: transcrito associado à latência (do inglês *varicella-zoster vírus latency transcript*)

VZV: vírus varicela zona (do inglês *varicella-zoster vírus*)

XDR: extensivamente resistente a medicamentos (do inglês *extensively drug-resistant*)

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Pedro Hispano ocorreu de 10 de março a 2 de maio de 2025, sob a orientação do Dr. João Pedro Cocharra. O hospital está localizado na Rua Dr. Eduardo Torres, em Senhora da Hora, e pertence à Unidade Local de Saúde de Matosinhos, E.P.E. (ULSM). A ULSM foi a primeira unidade local de saúde criada em Portugal, consistindo num modelo de cuidados assistenciais integrados de cuidados primários, hospitalares e continuados. Para além do Hospital Pedro Hispano, a ULSM também integra o Agrupamento de Centros de Saúde de Matosinhos e os Cuidados Continuados de Saúde, prestando assim assistência à população residente no concelho de Matosinhos, Vila do Conde e Póvoa de Varzim.

A Dra. Cristina Paiva é a diretora dos serviços farmacêuticos e a responsável por coordenar uma equipa de farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, e ainda alguns assistentes operacionais que apoiam na distribuição e armazenamento dos produtos farmacêuticos.

Os serviços farmacêuticos estão distribuídos em diferentes áreas funcionais, sendo que no piso -1 está presente a unidade de preparação de citotóxicos, unidade de preparação de estéreis, unidade de ensaios clínicos, sala de validação farmacêutica, zona de conversão de fármacos em dose unitária, zona de preparação das malas da dose unitária, unidade de reembalamento, sala de estupefacientes e hemoderivados, a zona de receção de encomendas, dois frigoríficos, e a parte do armazém.

No piso 0 é possível encontrar a farmácia de ambulatório junto à receção do hospital, nos gabinetes 8 e 9, permitindo um fácil acesso e privacidade aos doentes para dispensa de medicamentos que possuem portaria específica, como os antirretrovirais, ou cuja utilização está aprovada pela comissão de farmácia terapêutica (CFT). No mesmo piso situa-se a farmácia de ambulatório de oncologia, que tem acesso exterior pelo hospital, sendo que está situada num gabinete junto ao hospital de dia, onde são dispensados fármacos de oncologia e de hematologia.

2- Cronograma e sua explicação

A tabela 1 representa um breve resumo das atividades desenvolvidas e dos respetivos períodos em que aconteceram.

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

Período de estágio	Atividades desenvolvidas
10 a 14 de março	Circuito de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados
17 a 21 de março	Unidade de preparação de citotóxicos
24 a 28 de março	Farmácia de ambulatório
31 de março a 4 de abril	Sala de validação farmacêutica e distribuição individual diária em dose unitária
7 a 11 de março	Receção de encomendas, distribuição Clássica e gestão
14 a 18 de abril	Sala de validação farmacêutica e visita ao serviço de medicina intensiva
21 a 25 de abril	Unidade de ensaios clínicos
28 de abril a 2 de maio	Unidade de preparação de estéreis

Iniciei o meu período de estágio pelo circuito especial de medicamentos, onde participei na receção, na preparação dos pedidos dos diversos serviços de medicina do hospital e na distribuição de estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados.

Na unidadade preparação de citotóxicos ocorre a preparação da medicação do hospital de dia numa câmara de fluxo laminar vertical classe II, subtipo 2B, com a capacidade de promover a renovação total do ar. O farmacêutico é responsável por conferir o material que é necessário para manipulação, que é realizada pelo técnico, verificar o procedimento e ainda confirmar a homogeneidade da preparação, o rótulo e a prescrição do paciente.

Posteriormente, acompanhei e participei na dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar na farmácia de ambulatório. Neste ato de dispensa o farmacêutico é responsável por esclarecer dúvidas relacionadas com o uso do medicamento e informar sobre possíveis reações adversas ao medicamento, com o objetivo de promover a

continuidade do tratamento e adesão terapêutica, indicar o modo de administração e armazenamento e verificar possíveis interações medicamentosas.

Na validação farmacêutica há uma análise criteriosa de toda a medicação que o doente hospitalizado está a tomar, e de todas as alterações que o médico prescritor faz. Deste modo, o farmacêutico avalia se a posologia e a dose estão corretas, implementa a monitorização farmacocinética para fármacos de margem terapêutica estreita, propõe ajuste de doses para função renal alterada conforme os valores obtidos nas análises clínicas, evita a duplicação terapêutica e deteta interações medicamentosas. Dado que a validação está intimamente ligada à distribuição individual diária em dose unitária, tive a oportunidade, na mesma semana, de participar na preparação e na distribuição dos medicamentos para os diversos serviços do hospital.

Na receção de encomendas, é possível entender o circuito do medicamento no hospital e a organização do armazém, que é feita em diversas zonas. Entre elas a zona dourada, onde estão os medicamentos com maior rotatividade, e que está adjacente aos corredores que têm os outros medicamentos, a zona de desinfetantes e soros que está organizada conforme o volume, e a zona dos específicos que fica subdividida em outras áreas, como os antídotos e produtos de uso oftálmico e cutâneo. Durante o tempo em armazém também acompanhei a distribuição clássica, que funciona em sistema de dupla caixa, permitindo uma nivelação de *stock* ao nível dos vários serviços e dos centros de saúde, o que permitiu perceber melhor a gestão do stock com o método *Kanban* e consequentemente a gestão de encomendas.

Na passagem pela unidade de ensaios clínicos acompanhei a receção, o armazenamento e dispensa dos medicamentos, bem como o preenchimento de registos associados a cada etapa. E ainda, observei o processo de monitorização da adesão terapêutica dos participantes, tal como da temperatura e humidade, para garantir a integridade dos medicamentos e, as visitas de monitorização realizadas pelas entidades competentes.

Por último, na unidade de preparação de estéreis acompanhei a validação farmacêutica e elaboração das fichas de preparação com os cálculos necessários para a preparação, em câmara de fluxo laminar horizontal, de bombas de infusão e aditivação de bolsas parentéricas.

Atividade 1: Deteção da interação entre rosuvastatina e ticagrelor no serviço de validação farmacêutica

Contextualização:

Durante a minha passagem no serviço de validação farmacêutica, responsável pela validação de prescrições dos serviços clínicos com internamento, acompanhei desde início uma doente de 77 anos, que tinha sido internada no hospital após um episódio de urgência com enfarte agudo do miocardio. Neste contexto, foi detetado uma interação entre a rosuvastatina e o ticagrelor, responsável por provocar o agravamento da função renal, o que possibilitou uma intervenção farmacêutica com o médico prescritor, sugerindo possíveis opções para ajuste terapêutico, de forma a obter os resultados clínicos expectáveis.

Desenvolvimento:

A paciente deu entrada nas urgências com dor torácica opressiva com irradiação dorsal, bem como náuseas e vómitos, apresentando assim um quadro clínico compatível com síndrome coronária aguda. Este síndrome descreve um conjunto de situações clínicas, geralmente provocadas pela erosão de placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, o que resulta na obstrução destes vasos e na diminuição do fluxo sanguíneo no miocárdio [1].

Após a realização do eletrocardiograma, confirmou-se o diagnóstico de enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (STEMI) e, também foi identificado que a paciente tinha lesão renal aguda de estadio 1, sem oligúria, segundo Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), pois apresentava elevação da creatinina sérica em pelo menos 0,3 mg/dL [2].

Perante este diagnóstico, para gestão de fase aguda procedeu-se a uma intervenção coronária percutânea primária na artéria circunflexa obstruída, de forma a restaurar o fluxo sanguíneo, visto que o tempo entre diagnóstico e a intervenção não ultrapassava 120 minutos. Posteriormente foi iniciada uma terapia antiplaquetária dupla com ticagrelor 90 mg e ácido acetilsalicílico 100 mg [3].

Embora o prasugrel seja o inibidor do recetor $P2Y_{12}$ preferido para pacientes submetidos a angioplastia, como a paciente em questão tinha pelo menos 75 anos, existia um risco aumentado de sangramento. Assim, é recomendado o ticagrelor, outro antagonista reversível do recetor $P2Y_{12}$ presente nas plaquetas, que impede a ligação da

adenosina difosfato (ADP) aos mesmos. Ao bloquear a transdução de sinal por este nucleótido, não ocorre a ativação da proteína Gαi e em consequência a enzima adenililciclase não é inibida, e os níveis de adenosina monofosfato cíclico aumentam, inibindo a agregação plaquetária [3, 4].

Adicionalmente, o ácido acetilsalicílico contribui para este efeito antiagregante, inibindo irreversivelmente a ciclooxigenase 1 (COX-1), presente nas plaquetas. Através da acetilação no resíduo de serina da enzima, interrompe a conversão de ácido araquidônico em tromboxano A2, que é um potente indutor da agregação plaquetária. Embora o ácido acetilsalicílico também possa inibir a ciclooxigenase 2, a isoforma que é expressa em resposta a estímulos inflamatórios, é cerca de 150 a 200 vezes mais eficaz a inibir a COX-1, o que explica que doses baixas tenha efeito antiplaquetário e não anti-inflamatório [5].

Após um episódio de síndrome coronária aguda também é recomendado iniciar tratamento hipolipemiante, nomeadamente com estatinas de alta intensidade como a rosuvastatina e atorvastatina, pois está demonstrado que níveis baixos de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) estão associados a menos eventos cardiovasculares. Como a doente já tinha como medicação domiciliária a dose máxima tolerada de 10 mg de rosuvastatina por dia e os níveis de LDL eram inferiores a 1,4 mmol/L, manteve esta terapia durante a hospitalização [3].

Durante o internamento, observou-se uma persistente deterioração da função renal, através da avaliação da clearance de creatinina estimada pela equação de Cockcroft-Gault. Esta equação tem em consideração variáveis, como creatinina sérica, idade, peso e sexo, é a mais utilizada para estimar a taxa de filtração glomerular para ajustes posológicos na prática clínica, bem como para estudos farmacocinéticos, embora atualmente não seja a mais recomendada. Considerando o resultado laboratorial da creatinina sérica de 1,4 mg/dl, a taxa de filtração glomerular estimada foi de 29 ml/min, o que comprovou o agravamento da função renal [6].

Este estado clínico, é justificado pela interação entre o ticagrelor e a rosuvastatina, que resulta no aumento da biodisponibilidade da rosuvastatina, e consequente agravamento dos seus efeitos adversos, como os renais, que são dependentes da sua concentração. Atualmente, acredita-se que o mecanismo de interação envolve processos de transporte celular, nomeadamente através do transportador da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) que atua como uma bomba de efluxo, e está amplamente

expresso no intestino. A inibição do ticagrelor sobre o transportador BCRP foi prevista em modelos estáticos de interação com medicamentos, que demonstraram um aumento para o dobro na exposição plasmática à rosuvastatina. Posteriormente, este efeito foi confirmado por evidências clínicas, através da relação entre a exposição total do organismo à rosuvastatina entre o grupo controlo e o grupo tratado com ticagrelor. Esta hipótese é reforçada por outro estudo clínico, onde a utilização de rosuvastatina combinada com um medicamento inibidor do BCRP, febuxostate, induziu um aumento similar na área sob a curva. Além disso, polimorfismos no gene ABCG2, que codifica o transportador BCRP, também evidenciaram um aumento da biodisponibilidade da rosuvastatina [7, 8].

Como alternativa terapêutica, foi sugerido ao médico a redução da dose de rosuvastatina para 5 mg ou a substituição por pravastatina. Esta alteração de estatina, é justificada pelo perfil de segurança mais favorável, especialmente em situações de insuficiência renal, e pela incidência reduzida de efeitos adversos como rabdomiólise e alteração da função renal [9].

Este caso realça a importância da validação farmacêutica, uma vez que possibilita a deteção de erros de medicação, interações medicamentosas e necessidade de ajuste de dose conforme o estado clínico. Constituindo assim, um ponto de partida para a intervenção farmacêutica e o seu apoio à decisão médica, o que origina resultados positivos, como neste caso o melhoramento da função renal após a indicação médica para redução da dose de rosuvastatina.

Atividade 2: Importância da dispensa em farmácia de ambulatório para deteção e notificação de reações adversas ao medicamento

Contextualização:

Durante a dispensa de benralizumab para o tratamento de asma eosinofílica, na farmácia de ambulatório, foram realizadas perguntas ao paciente com o intuito de monitorizar a adesão e a tolerância ao tratamento, o que permitiu a deteção de uma reação adversa ao medicamento.

Desenvolvimento:

A asma é uma doença respiratória crónica caracterizada por uma inflamação nas vias aéreas, que leva à hiperresponsividade brônquica e à diminuição da capacidade

respiratória, que resulta de alterações estruturais nestas vias, como o espessamento do músculo liso e o aumento da produção de muco [10].

A asma eosinofílica é um fenótipo de asma que se caracteriza pelo elevado número de eosinófilos nas vias aéreas, no sangue periférico e na expetoração. Nesta patologia ocorre a ativação das células T auxiliares 2 (Th2,na asma atópica) ou das células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2, na asma não atópica), conduzindo à produção de interleucina 4 (IL-4), interleucina 5 (IL-5) e interleucina 13 (IL-13) e a ativação eosinofílica. A IL-13 favorece o broncoespasmo, por aumentar a hipersensibilidade do músculo liso dos brônquios e, adicionalmente, aumenta a produção de muco, favorecendo a obstrução das vias respiratórias. A IL-5 atua ao nível dos eosinófilos, ativando diversas cascatas de sinalização, que promovem o recrutamento, maturação, ativação e manutenção da sobrevivência dos eosinófilos [10].

Essencialmente os tipos de asma eosinofílica diferem no mecanismo inicial de ativação imunológica. Por um lado a ativação das ILC2 acontece em resposta a estímulos ambientais, bactérias e vírus, que levam à produção IL-13 e IL-5. Por outro lado, as células Th2 respondem à presença de um alergénio, produzindo as mesmas citocinas e adicionalmente a IL-4, que estimula a ativação das células B e a consequente produção de imunoglobulina E (IgE), que ativa o processo de desgranulação dos mastócitos e basófilos, levando à libertação de mediadores inflamatórios que aumentam a vasodilatação e a permeabilidade vascular [10].

A IL-5 desempenha um papel essencial na indução da resposta inflamatória mediada por eosinófilos, ao ligar-se ao seu recetor em diferentes células como os eosinófilos, basófilos e mastócitos. Isto levou ao desenvolvimento do benralizumab um medicamento biológico, particularmente um anticorpo monoclonal humanizado, que se liga especificamente à cadeia alfa do recetor da IL-5, impedindo a sua ativação e sinalização. Adicionalmente, devido à ausência de fucose no domínio Fc, este anticorpo apresenta alta afinidade pelo recetor FcγRIII presente em células *natural killer* (NK), o que promove a indução da apoptose, por meio da citotoxicidade celular dependente de anticorpos, nas células com recetor para IL-5, reduzindo assim a inflamação eosinofílica[11, 12].

Os medicamentos biológicos são caraterizados por ter na sua constituição uma ou mais substâncias ativas, derivadas de células ou microrganismos vivos, tendo por base a utilização de engenharia genética. Ao contrário dos medicamentos de síntese química, os

biológicos têm uma estrutura mais complexa, atuam em alvos moleculares específicos, têm um potencial imunogénico maior e as técnicas de produção são bastante complexas, requerendo um elevado controlo do ambiente reacional onde são realizadas as culturas celulares. Uma vez que a sua produção envolve a utilização de organismos vivos existe uma variabilidade inerente a estes medicamentos, pois podem ocorrer alterações nas modificações pós-traducionais das proteínas, por exemplo ao nível da glicosilação e fosforilação, resultando em diferenças no mesmo lote ou em lotes diferentes [13, 14].

Na dispensa deste fármaco em farmácia de ambulatório, como habitual o paciente foi questionada sobre como estava a correr o tratamento, o que permitiu descobrir que o benralizumab estava a provocar uma inflamação ocular desde a primeira administração, mas como não era impeditivo de continuar o tratamento, o doente nunca o mencionou até à terceira dispensa. Perante esta deteção de reação adversa ao medicamento, não foi realizado ajuste na posologia por se tratar de uma reação tolerável, mas foi realizada a sua notificação na plataforma SIRAM que comunica diretamente com o Infarmed. Esta plataforma viabiliza a manutenção do registo de todas as notificações, o acompanhamento da evolução da reação adversa ao medicamento por diferentes profissionais de saúde, uma vez que fica no histórico do doente.

Esta atividade é um exemplo nítido da importância da farmacovigilância, dado que o perfil de segurança do medicamento não é totalmente conhecido quando ele é disponibilizado no mercado, em consequência das diversas limitações dos ensaios clínicos, nomeadamente a sua duração, tamanho e a representatividade da amostra face à população que vai utilizar o medicamento. Além disso, por ser um medicamento biológico, tem um potencial para provocar respostas imunes que não foram previstas nos ensaios clínicos e, o seu perfil de imunogenicidade pode ser modificado por pequenas alterações durante o processo de produção e armazenamento. Portanto, a dispensa controlada destes medicamentos pelo farmacêutico é essencial para possibilitar a avaliação e identificação precoce de reações adversas ao medicamento, contribuindo para a segurança e eficácia do tratamento [15].

Atividade 3: Monitorização terapêutica de aminoglicosídeos em contexto de visita clínica ao serviço de medicina intensiva

Contextualização:

No âmbito do estágio curricular na ULSM, participei numa visita clínica ao serviço de medicina intensiva. Durante esta visita foi avaliado um doente, de 56 anos, com uma pancreatite necro-hemorrágica litiásica, com múltiplas complicações, e uma volumosa coleção líquida organizada. Face ao isolamento microbiológico de *Klebsiella pneumoniae* XDR (extensivamente resistente a medicamentos) no pus abdominal e ao perfil de resistência a tratamentos anteriores, foi prescrito amicacina por via intravenosa (1750 mg às 9h). Considerando a toxicidade dos aminoglicosídeos, o farmacêutico sugeriu nova monitorização farmacocinética e informou a equipa médica sobre os valores atuais de referência utilizados e ainda, como proceder às colheitas para doseamento em pico e vale.

Desenvolvimento:

A visita clínica interdisciplinar em meio hospitalar é realizada por uma equipa composta por diversos profissionais de saúde, nomeadamente médicos, enfermeiros, farmacêuticos e nutricionistas, que avaliam conjuntamente os doentes da unidade. A visita é feita no leito de cada doente, avaliando o estado clínico de cada caso e discutindo, atendendo à avaliação e contributos dos diferentes profissionais, o melhor plano para cada doente.

O doente tinha prescrito um esquema de dose em intervalo alargado, ou seja, toma única diária, e no último pedido de monitorização apenas tinha sido solicitado o doseamento do antibiótico em vale, que teve o valor de 7,4 µg/ml às 8 da manhã, e que os médicos consideraram dentro do intervalo de referência.

Durante a visita clínica a farmacêutica indicou os valores atuais de referência para monitorização de amicacina em regime de intervalo alargado (que estão em processo de atualização com um procedimento interno), sendo expectável valores menores que 2 mg/L em vale e, em pico devem estar no intervalo de 30 a 40 mg/L. Foi sugerido um novo doseamento de pico e vale, e o modo de proceder à colheita de amostra (vale: a colheita deve ser feita 5 a 30 minutos antes da próxima toma; pico: feito 1 hora após o fim da infusão de 1 hora). A farmacêutica destacou ainda que o valor de vale de 7,4 µg/ml estava supraterapêutico, o que poderia levar a toxicidade, e uma vez que esse valor tinha sido

obtido há mais de 48 horas não refletia o estado clínico atual do doente para orientar o esquema posológico e a dose. [16, 17].

A monitorização terapêutica de medicamentos é descrita como, a prática clínica que permite individualização e otimização do tratamento farmacológico, através da análise crítica da concentração de medicamentos nos fluídos biológicos acessíveis, como o caso do plasma, e tendo em conta os parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Esta medição laboratorial deve ser realizada quando se atinge o equilíbrio de distribuição, no qual a velocidade de absorção e eliminação do medicamento se igualam e portanto, há uma concentração plasmática média estável entre doses, que serve de comparação para garantir que se atinge a concentração eficaz e segura do fármaco. Isto é especialmente importante em doentes críticos, como o caso deste, que devido à gravidade da doença apresenta alterações fisiopatológicas que provocam uma grande variabilidade farmacocinética [18, 19].

A amicacina distingue-se no grupo dos antibióticos aminoglicosídeos por apresentar uma menor suscetibilidade às enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e, pela sua estrutura complexa que dificulta o desenvolvimento de resistência bacteriana. É utilizada como alternativa terapêutica para infeções resistentes, especialmente causadas por bactérias gram negativas como a *Klebsiella pneumoniae XDR*. O seu efeito bactericida advém da sua capacidade para inibir a síntese proteica, ligando-se irreversivelmente à subunidade 30S do ribossoma, que é necessária ao processo de tradução, promovendo a interrupção prematura da síntese proteica, ou levando à incorporação de aminoácidos incorretos e a formação de proteínas não funcionais [20].

Do ponto de vista farmacocinético, os aminoglicosídeos são classificados como concentração dependente, quanto maior for a concentração máxima atingida na circulação sanguínea, relativamente à concentração inibitória mínima, maior será a eficácia terapêutica. Outra característica importante desta classe de antibióticos é a sua capacidade de induzir um efeito pós-antibiótico, ou seja, depois da exposição ao antibiótico continua a ocorrer a supressão de crescimento bacteriano durante um período, mesmo que a sua concentração seja inferior à concentração mínima inibitória [21].

Dado que, a amicacina é um antibiótico de margem terapêutica bastante estreita, há uma maior probabilidade de ocorrer um efeito tóxico associado ao seu uso. Por um lado, quando a concentração máxima é superior à de referência pode ocorrer ototoxicidade,

decorrente da acumulação de amicacina na endolinfa e perilinfa, que leva à degeneração dos neurónios da cóclea e das células ciliadas sensoriais. Estas lesões são responsáveis pela perda auditiva irreversível, que pode ser agravada mesmo após suspensão da terapêutica. Por outro lado, pode provocar nefrotoxicidade associada à concentração mínima superior à de referência, por acumulação do antibiótico nas células tubulares proximais devido à reabsorção, o que leva a necrose tubular aguda. Contudo, neste caso, como as células tubulares proximais têm capacidade regenerativa, se a terapêutica for descontinuada a toxicidade pode ser revertida [21].

Este caso clínico permitiu realçar a importância da monitorização terapêutica de medicamentos, em particular nos de margem terapêutica estreita, como é o caso da amicacina, para garantir a eficácia do tratamento e, ao mesmo tempo prevenir a toxicidade inerente ao seu uso, especialmente a ototoxicidade que é irreversível. Também reforça o papel ativo do farmacêutico na validação da colheita e interpretação dos resultados clínicos, de modo a garantir que se façam os ajustes necessários para atingir o melhor desempenho terapêutico.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

Entre 19 de maio e 9 de setembro realizei a parte final do meu estágio curricular, em farmácia comunitária, na Farmácia Lusitana, que tem a direção técnica a cargo da Dra Sónia Vale.

A Farmácia Lusitana localiza-se na Praça Luís de Camões 20, em Vila do Conde, portanto no centro da cidade, sendo muito procurada não só pela sua localização, mas também pelos serviços prestados, variedade de produtos e proximidade ao Hospital da Misericórdia de Vila do Conde, o que possibilita o atendimento a uma população heterogénea. Entre os serviços disponibilizados está a dispensa e aconselhamento de medicamentos e outros produtos de saúde, determinação de parâmetros bioquímicos, como a medição da glicemia, triglicerídeos e o perfil lipídico, consultas de nutrição e podologia, medição da tensão arterial, peso, altura, administração de medicamentos injetáveis via intramuscular e subcutânea, incluindo as vacinas não contempladas no programa nacional de vacinação, a preparação de medicamentos manipulados de uso humano, bem como de uso veterinário e, ainda o serviço de preparação individualizada da medicação, atualmente disponibilizado para oito lares.

A farmácia encontra-se dividida em dois andares, permitindo a distribuição e organização dos diferentes setores de serviço. No piso superior podemos encontrar os 8 balcões, para atendimento ao público, bem como as áreas de exposição de produtos, a área de receção de encomendas e o laboratório de preparação de manipulados. Já no piso inferior, encontra-se a área destinada à preparação individualizada da medicação, os recursos humanos, o armazém e a copa.

A equipa da farmácia é composta por 9 farmacêuticos, 2 conselheiras de dermocosmética , 7 técnicos de farmácia , 2 responsáveis pela receção de encomendas e 1 responsável dos recursos humanos, marketing e loja online. Com a orientação da Dra Cristina Araújo tive a oportunidade de conhecer o modo de funcionamento da farmácia, bem como aprofundar o meu conhecimento sobre produtos de saúde e conhecer o portefólio diversificado que a farmácia apresenta, nomeadamente a nível de produtos de higiene oral e íntima, alimentação infantil, suplementação, fitoterapia, ortopedia, entre outros.

2- Cronograma e sua explicação

Na tabela 2, é possível observar as diversas atividades que tive oportunidade de desenvolver durante o meu estágio curricular, em farmácia comunitária, desde maio a setembro de 2025.

Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

Atividades desenvolvidas	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Receção e confirmação de encomendas					
Armazenamento de produtos					
Observação de atendimentos					
Atendimento com supervisão					
Atendimento autónomo					
Preparação de medicamentos manipulados					
Preparação Individualizada de medicação					
Medição parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Formações					

Inicialmente tive a oportunidade de conhecer o funcionamento do *backoffice*, desde a receção e confirmação de encomendas diárias, diretas e instantâneas, definição de preços, até confirmação de *stock*. Durante esta etapa consegui adaptar-me à organização dos produtos na farmácia e ainda, conhecer as diferentes formas farmacêuticas e apresentações comerciais dos medicamentos disponíveis no mercado e diferentes produtos de saúde.

Desde o início observei os atendimentos da Dra Cristina Araújo , como forma de perceber o funcionamento do sistema informático, Sifarma, e as suas diferentes funcionalidades, bem como aprender a estrutura de um bom atendimento. Ao longo destes

4 meses também tive a oportunidade de observar diferentes colegas a atender, e as suas formas de lidar com os vários casos que apareciam ao balcão da farmácia, permitindo-me construir o meu próprio atendimento.

Durante o estágio observei e preparei diferentes manipulados, nomeadamente cápsulas de minoxidil, pó antitranspirante, creme transdérmico de estriol, suspensão oral de griseofulvina, coaltar saponificado e colírio de tacrolimus para uso veterinário, segundo procedimentos operacionais normalizados estabelecidos pela farmácia.

Também tive oportunidade de contactar com o serviço de preparação individualizada da medicação, e participar na revisão terapêutica e validação dos procedimentos.

Até ao início de julho realizei atendimentos com supervisão da Dra Cristina Araújo, onde realizei a dispensa e aconselhamento de medicamentos sujeitos a receita médica, medicamentos não sujeitos a receita médica, suplementos alimentares, diversos dispositivos médicos, produtos de dermofarmácia e de alimentação especial. Durante este período também observei a medição frequente da tensão arterial e também, de parâmetros bioquímicos como a glicemia e o perfil lipídico. Já em meados deste mês comecei a fazer estas tarefas de forma independente, e quando surgia alguma dúvida esclarecia com os colegas.

Este estágio curricular permitiu-me participar em diferentes formações, nomeadamente sobre proteção solar da Avène e Esthederm, produtos para feridas da Hansaplast, do Monuril e aconselhamento nas infeções urinárias, estratégias para promoção do aleitamento materno da Medela, hidratação no verão da Eucerin, Formação Cantabria Labs., curso de tratamento de feridas agudas e no webinar Viajar em Segurança: Abordagem Prática na Farmácia.

Atividade 1: O uso de sildenafil como adjuvante na reprodução medicamente assistida

Contextualização:

Em contexto de dispensa do medicamento, foram identificadas prescrições de sildenafil para aumentar o espessamento do endométrio e não para a sua indicação habitual, disfunção erétil. Deste modo, para perceber o fundamento e evidência clínica deste uso *off-label* realizei esta atividade.

Desenvolvimento:

Para o sucesso da implantação embrionária, nos processos de reprodução medicamente assistida, é necessário ter em conta dois fatores fundamentais, o grau de desenvolvimento do embrião e a recetividade endometrial. Esta última define a janela de implementação, pois é necessário que o endométrio possua as características adequadas para permitir que o embrião interaja e ocorra a implantação neste tecido [22].

O endométrio é um tecido multicelular que reveste a superfície interna do útero, sendo composto por uma subcamada basal e outra funcional. A subcamada funcional sofre alterações cíclicas na sua morfologia, alternando entre uma fase proliferativa e uma fase secretora, em resposta às hormonas produzidas pelos ovários ao longo do ciclo menstrual. Na fase proliferativa o estradiol liga-se aos recetores de estrogénio α e β, expressos no epitélio glandular e no estroma, estimulando a proliferação de células endometriais. Esta estimulação dos recetores de estrogénio α também conduz à expressão uterina de recetores de progesterona, que são ativados na fase secretora, após a ovulação onde há maior libertação de progesterona pelo corpo lúteo, tornando epitélio glandular secretor [23].

A primeira fase do ciclo endometrial é fundamental para recetividade do endométrio, uma vez que é nesta que atinge uma espessura ideal para implantação do embrião, contudo existe uma situação clínica designada de endométrio fino, onde não é possível ter uma espessura superior a 7 milímetros, e portanto há uma maior probabilidade de problemas na implantação embrionária e, desfechos gestacionais desfavoráveis em ciclos naturais e ciclos de reprodução medicamente assistida, como os abortos espontâneos. Esta condição tem uma etiologia multifatorial, envolvendo desequilíbrios hormonais, insuficiência vascular, deposição de tecido fibroso, disfunção celular e processos inflamatórios de longa duração [24].

A insuficiência vascular é definida por uma elevação da resistência vascular na artéria radial do útero e uma baixa densidade dos capilares, que pode resultar em lesão endotelial, aumento da inflamação e diminuição da angiogênese, comprometendo o fornecimento de oxigénio e nutrientes. Como referido anteriormente, é um dos principais fatores que contribui para o endométrio fino, pois é necessário uma regulação eficiente do fluxo sanguíneo para a regeneração endometrial, implantação do embrião e manutenção da gravidez [24].

Nesta linha de pensamento, o sildenafil que é amplamente conhecido pela sua ação no tratamento da disfunção erétil masculina, é utilizado como estratégia terapêutica para promover a vascularização endometrial, pela sua ação vasodilatadora. Este fármaco ao ser um inibidor seletivo da enzima fosfodiesterase tipo 5 impede a conversão de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) na sua forma não cíclica, conduzindo ao aumento dos níveis de GMPc intracelulares. Este aumento, promove a síntese de óxido nítrico que leva ao relaxamento do músculo liso vascular, por meio da dilatação dos vasos. Assim, por meio desta via do óxido nítrico a administração de sildenafil permite otimizar o fluxo sanguíneo na artéria uterina, favorecendo o crescimento do endotélio endometrial, o que permite melhorar a sua espessura [25, 26].

Os efeitos do sildenafil no espessamento do endométrio, como estratégia de tratamento da infertilidade associada a endométrio fino, encontram-se documentados em meta-análises e ensaios clínicos, onde a comparação entre o grupo tratado com sildenafil e o grupo controlo, revela um aumento significativo na espessura do endométrio no grupo submetido ao tratamento com sildenafil. Além disso, também foi demonstrado que o sildenafil aumentou a taxa de gravidez, e provocou uma redução significativa no índice de resistência da artéria radial, o que se traduz numa melhor perfusão sanguínea, essencial para promoção do desenvolvimento endometrial [27-29].

Em forma de conclusão, durante o estágio em farmácia comunitária, e em especial com este caso, apercebi-me da importância do farmacêutico estar atualizado sobre as utilizações emergentes de medicamentos que não fazem parte das indicações oficialmente autorizadas, de forma a ter conhecimento que o permita esclarecer dúvidas sobre segurança e eficácia dos tratamentos expostas pelos utentes e ainda, informar sobre eventuais reações adversas.

Atividade 2: Desenvolvimento de um medicamento manipulado para tratamento de tinea capitis

Contextualização:

O laboratório da Farmácia Lusitana recebe diariamente diversos pedidos para a preparação de medicamentos manipulados. Entre eles o pedido de uma suspensão oral de griseofulvina 25 mg/ml para tratamento de tinea capitis em idade pediátrica, o qual tive oportunidade de preparar segundo um procedimento operacional normalizado já estabelecido pela farmácia.

Desenvolvimento:

A tinea capitis é uma infeção fúngica superficial, presente em diversas regiões do mundo, provocada principalmente por fungos do género *Microsporum* spp. ou *Trichophyton* spp. que infetam o couro cabeludo e os folículos pilosos . A transmissão destes fungos entre hospedeiros envolve uma etapa inicial de adesão aos queratinócitos da pele do couro cabeludo e da haste capilar, devido à sua afinidade pela queratina, e posteriormente o desenvolvimento de células modificadas e a produção de enzimas proteolíticas, como a queratinase, para facilitar a invasão [30 e 31].

A distribuição dos agentes etiológicos varia conforme fatores ambientais e socioeconômicos, e sofreu uma alteração significativa com as migrações populacionais e alterações no estilo de vida, o que contribui para a alteração de *M. canis* para *M. audouinii*, como o principal agente infecioso na Europa. Em Portugal, ainda se verificou que a distribuição dos agentes etiológicos depende das características da região, pois na área metropolitana de Lisboa há uma maior prevalência de *M. audouinii*, enquanto que na região Norte e Centro prevalece *M. canis* [30, 32].

Esta dermatofitose tem especial prevalência no sexo masculino e em crianças, sendo menos frequente após a puberdade, devido ao aumento da secreção sebácea rica em triglicerídeos, que confere um efeito protetor [30].

Clinicamente, pode manifestar-se por um lado, sob formas não inflamatórias, como alopécia associada a placas provocada por infeção ectotrix por *Microsporum* spp., onde o fungo cresce na superfície externa da haste do cabelo, o que leva ao seu fracionamento acima do couro cabeludo, resultando numa mancha cinzenta. E ainda, alopécia com pontos pretos devido à infeção endotrix por espécies de *Trichophyton*, que ao crescerem dentro da haste capilar provocam a sua quebra ao nível do couro cabeludo. Por outro lado, pode

ter apresentações mais graves de caráter inflamatório, como o querion de celsi, onde há o desenvolvimento de placa inflamatória dolorosa e edematosa, associada a uma secreção purulenta nos folículos capilares, que pode resultar numa perda definitiva de cabelo no caso do tratamento não ser rápido e correto [31].

O tratamento de primeira linha para tinea capitis em crianças é constituído por griseofulvina, que exerce uma ação fungistática sobre os principais agentes etiológicos, através da interação com os microtúbulos, impedindo a formação do fuso mitótico e o processo de mitose. Este antifúngico é transportado pelo suor, o que permite a sua concentração nos folículos pilosos e no estrato mais superficial da epiderme, pela ligação à queratina, para exercer a sua ação farmacológica. Esta ligação também confere resistência à penetração de fungos nestas estruturas queratinizadas [33, 34].

A preparação do manipulado iniciou-se com a pesagem de 18 g de griseofulvina em almofariz de vidro. Posteriormente o pó pesado é suspendido em pequenas quantidade de Syrspend TM Sabor Cereja, que são adicionadas aos poucos até formar uma pasta homogénea. De seguida, o conteúdo do almofariz foi transferido para uma proveta rolhada e procedeu-se à lavagem do mesmo com água, previamente medida em proveta. Por último, o volume foi completado até aos 720 ml, com o restante veículo, e a suspensão foi homogeneizada manualmente. Devido à sua baixa solubilidade em água, para proceder à preparação da suspensão oral do manipulado utiliza-se a sua forma micronizada ou ultramicronizada, como estratégia para aumentar a absorção oral, e ainda se recomenda a toma do medicamento junto com alimentos com alto teor de gordura [33, 34].

A griseofulvina destaca-se pelo seu perfil de segurança, dado que os efeitos adversos mais frequentes, como as perturbações gastrointestinais e dores de cabeça, são de intensidade leve e tendem a diminuir ao longo do tratamento [34].

No contexto desta atividade, é possível realçar a importância das competências farmacêuticas para a preparação de medicamentos manipulados, de forma a preencher lacunas terapêuticas do mercado farmacêutico, bem como do seu conhecimento científico sobre as doenças, de forma a poder fornecer um aconselhamento que promova um tratamento eficaz e seguro.

Atividade 3: Importância do papel do farmacêutico no tratamento de pitiríase versicolor

Contextualização:

Nos meses de verão há um aumento na incidência de casos de pitiríase versicolor, e embora seja uma infeção benigna da pele, tem um impacto visual que pode levar ao desconforto. Deste modo, o farmacêutico tem um papel importante na identificação destes casos, no aconselhamento e educação da população.

Desenvolvimento:

A pitiríase versicolor é uma infeção fúngica cutânea, não contagiosa, comumente assintomática, contudo pode causar prurido leve em alguns casos. Predominantemente é provocada por fungos do género *Malassezia*, sendo que as espécies mais associadas à doença são a *M. furfur*, *M. globosa* e *M. sympodialis* [35].

Estes fungos lipofílicos encontram-se na forma leveduriforme na microbiota cutânea, estabelecendo uma relação de comensalismo, onde hidrolisam os lípidos do sebo de forma a utilizar os ácidos gordos para o seu crescimento, sem provocar impacto negativo na saúde do hospedeiro. Contudo, o fungo pode converter-se na forma filamentosa, responsável por causar a pitiríase, e proliferar excessivamente em condições como, climas quentes e húmidos, excesso de transpiração e oleosidade, aplicação de cosméticos oleosos e oclusivos, predisposição genética, desnutrição, alterações hormonais e o uso de contracetivos orais e corticosteroides [35, 36].

A designação "versicolor", que significa variação de cores, é alusiva às diferentes apresentações clínicas da doença, que depende do tom de pele do hospedeiro e do grau de inflamação. Enquanto que as pessoas com fototipo mais alto têm erupções cutâneas hipopigmentadas, as de fototipo baixo podem ser hiperpigmentadas ou eritematosas [37].

A hipopigmentação é consequência da produção de ácido azelaico, que inibe competitivamente a enzima tirosinase, necessária à produção de melanina e de alcaloides indólicos, como a malassezina e a indirrubina, que têm capacidade de se ligar aos recetores dos hidrocarbonetos arilícos, conduzindo à apoptose dos melanócitos. Também a acumulação de lípidos no estrato córneo, que resulta da atividade enzimática da *Malassezia*, impossibilita a passagem da radiação ultravioleta até aos melanócitos para estimular a produção de melanina. Já a hiperpigmentação, resulta de uma resposta

inflamatória, que está associada ao aumento dos tonofilamentos no estrato granuloso, espessamento do estrato córneo e crescimento anormal de melanossomas [36, 37].

O diagnóstico na sua grande maioria é feito com base na apresentação clínica típica de máculas de diversas cores, com forma oval ou arredondada e bordos pouco ou muito bem definidos, cobertos por escamas, que resultam de uma descamação leve provocada pelas queratinases produzidas pelo fungo. Estas erupções tendem a aparecer em zonas de maior produção sebácea, como a parte superior das costas, ombros, pescoço e tórax, na idade adulta, contudo em crianças é mais frequente o seu aparecimento na face [35, 37].

A abordagem terapêutica mais comum nestes casos é a utilização de cetoconazol, um fármaco que pertence ao grupo dos azóis, exercendo a sua função fungistática por inibição da enzima lanosterol 14-α-desmetilase necessária para biossíntese do ergosterol. O tratamento pode ser realizado com champô de cetoconazol a 2%, para utilização durante 5 dias, e a cada aplicação esperar 5 minutos antes de remover ou, com creme, que pode ser aplicado diariamente num período de 2 a 3 semanas quando as áreas afetadas não são muito extensas [38-40].

Para além do tratamento farmacológico, é importante sensibilizar a população para a elevada recorrência desta infeção e da adoção de medidas preventivas como, manter a pele limpa e seca, evitando suor ou humidade excessiva, e a utilização de roupas leves e de algodão para minimizar a acumulação de suor [35, 37].

Em forma de conclusão, o farmacêutico tem elevada importância na identificação precoce e na orientação do tratamento nos casos de pitiríase versicolor. Através do seu aconselhamento educa a população para o sucesso terapêutico, destacando a relevância do uso correto dos antifúngicos tópicos, e para a redução de recidivas, reforçando as medidas preventivas.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1– Importância da vacinação contra herpes zoster numa população envelhecida

1. Contextualização do tema

A farmácia comunitária desempenha um papel fundamental na imunização, por ser o local de dispensa de vacinas e também da sua administração, funcionando como um espaço de prestação de cuidados de saúde primários. Deste modo, durante o meu estágio apercebi-me da sua importância no processo de prevenção de herpes zoster e do papel do farmacêutico na adesão à vacinação e, esclarecimento de dúvidas sobre a vacinação, a doença e possíveis complicações, nomeadamente a nevralgia pós-herpética (NPH).

2. Características do vírus varicela zoster e da primeira infeção

O vírus varicela zoster (VZV), também designado como herpesvírus humano 3, é membro da família *Herpesviridae*, e mais em específico pertence à subfamília *Alphaherpesvirinae*. O vírus apresenta uma estrutura semelhante a uma esfera com um diâmetro que varia de 150 a 200 nm e é composto por três camadas proteicas. A camada mais interna é a nucleocápside, onde se encontra o genoma viral na forma de ácido desoxirribonucleico (DNA) de cadeia dupla e, é composta por 162 capsómeros, tendo assim um formato icosaédrico. Segue-se uma camada intermédia, o tegumento que é composto por diversas proteínas virais e proteínas celulares do hospedeiro, e por último, o invólucro que consiste numa bicamada lipídica derivada da célula hospedeira, com glicoproteínas virais incorporadas e expostas à superfície externa [41, 42].

Este vírus possui afinidade e capacidade de persistir no tecido nervoso, sendo por isso o agente etiológico de duas doenças. Por um lado, na primeira infeção pode provocar varicela, uma manifestação cutânea vesicular extensa. Por outro lado, pode ocorrer reativação do vírus, e este ser transportado via axonal dos neurónios para as terminações nervosas na pele, causando herpes zoster ou mais comumente designado de zona, uma erupção cutânea dolorosa, limitada à área inervada pelo gânglio onde ocorreu reativação [42, 43].

A varicela é uma doença autolimitada, que geralmente ocorre na idade pediátrica e é altamente contagiosa. A sua manifestação consiste num exantema vesicular com prurido, que geralmente aparece no tronco, cabeça e face, mas posteriormente ocorre disseminação cutânea generalizada, acompanhada de sintomas como febre e fadiga. No curso da doença as lesões cutâneas evoluem de pápulas a vesículas, que contêm no seu interior líquido e um número elevado de viriões, e por último a crostas. Esta característica das vesículas contribui para a transmissão do vírus entre hospedeiros, pelo contacto direto com o seu líquido, mas principalmente pela inalação destes viriões aerossolizados e em menor frequência pela inalação de gotículas. Contudo, é importante realçar que esta transmissão só pode ser feita a pessoas que nunca tiveram a doença anteriormente, pois após cura o indivíduo adquire imunidade contra reinfeções [44].

Nesta infeção primária o vírus infeta as células da mucosa do trato respiratório superior, onde é captado por células dendríticas e posteriormente transportado para tecidos linfoides, como as amígdalas, onde infeta células T que apresentam recetores de quimiocina CC 4 (CCR4) e expressam o antígeno leucocitário cutâneo, o que possibilita o direcionamento destas células para a pele [43].

Quanto ao ciclo de vida do vírus, compreende a fase lítica, durante a qual vírus invade as células do hospedeiro e a fase de latência, onde o vírus permanece nos neurónios do sistema nervoso periférico com uma atividade transcricional limitada [45].

Na fase lítica o DNA viral é injetado para o núcleo da célula hospedeira, onde se vai associar a histonas que sofreram modificações pós-traducionais específicas, atuando como marcadores da repressão genética. Contudo, as proteínas presentes no tegumento do vírus, como a proteína imediata precoce 62 (IE62) promovem o recrutamento de histonas metiltransferases, que removem as modificações epigenéticas repressoras, tornando o DNA acessível para o início do processo de transcrição e produção de proteínas para neutralizar as defesas do hospedeiro [45].

A fase de latência é caracterizada pela transcrição do transcrito associado à latência (VTL) acompanhada pela coexpressão do quadro leitura abeto 63 (ORF63). Este transcrito é codificado na orientação antisense em relação ao quadro de leitura aberto 62 (ORF62) que codifica a proteína IE62, o que resulta na repressão da transcrição dos genes, pois esta é a principal proteína reguladora da transcrição, tendo a capacidade de ativar todos os genes sem a necessidade de outras proteínas virais [42, 45].

3. Estabelecimento de latência, Reativação e herpes zoster

Na infeção primária, o vírus estabelece latência em neurónios sensoriais dos gânglios da raiz dorsal e trigêmeos, mas também noutros gânglios sensoriais e autonômicos, como os do sistema nervoso entérico. Contudo só está comprovado a latência e reativação para os gânglios da raiz dorsal e trigêmeos, onde o DNA viral persiste aproximadamente em 2 a 5% dos neurónios sensitivos, na forma circularizada de episssoma [42].

A forma como o vírus infeta os neurónios dos gânglios sensoriais pode ter início nas lesões cutâneas, com a invasão do vírus nas terminações nervosas presentes na derme lesionada, o que possibilita o transporte retrógrado dos axónios até aos corpos celulares neuronais. Mas, também pode ter como ponto de partida a chegada do vírus às amígdalas, na virémia, e a subsequente infeção dos linfócitos T, que são transportados para os gânglios infetando-os. A permanência do VZV nos linfócitos T deriva do seu papel como estimulador da fosforilação do transdutor de sinal e ativador de transcrição 3 (STAT 3) e indutor da produção de survivina, uma proteína com capacidade de inibir a apoptose. Para além disso, outra característica importante do vírus é o seu papel como modulador fenotípico, induzindo a conversão para células T de memória cutânea com tropismo cutâneo [42].

A reativação sintomática do VZV latente provoca o aparecimento de herpes zoster, que tipicamente se apresenta como uma erupção cutânea vesicular unilateral, na face, cabeça ou tronco. A sua capacidade de transmissão está aproximadamente reduzida para metade quando comparada com a varicela e, o seu quadro clínico pode variar desde casos leves com resolução rápida, até casos graves com lesões extensas que podem durar semanas, que é o mais provável de ocorrer em pacientes idosos ou indivíduos imunocomprometidos [44].

É frequentemente reportado pelos pacientes com herpes zoster uma dor intensa, descrita como semelhante à dor provocada pela queimadura ou choque elétrico, bem como prurido e alodinia, que corresponde a uma sensibilidade anormal à estimulação tátil. Este último sintoma dificulta a execução das tarefas diárias como a higiene pessoal e vestir-se, pois o contacto da pele com água, ar e tecidos é doloroso, para além de reduzir a vida social pelo medo da dor que o toque das outras pessoas pode provocar [46].

A resposta inata à reativação envolve a produção de diferentes citocinas, como a interleucina 1 alfa (IL-1α) e interleucina 6 (IL-6), o fator de crescimento transformador beta (TGF-β), e em especial os interferões do tipo 1, que atuam ao nível dos neurónios

impedindo o transporte retrógrado viral. Possivelmente estas citocinas são produzidas pelas células gliais satélites, que dão suporte físico e nutricional aos neurónios e, também desempenham funções de células de imunidade inata, nomeadamente expressando recetores de reconhecimento de padrões, e tendo capacidade fagocítica e de atuar como células apresentadoras de antigénio [42].

O risco de ativação do vírus latente é maior em pacientes do sexo femino e com imunodeficiências, podendo estas ser de origem primária, como a imunodeficiência combinada grave, que afeta negativamente a resposta das células T, células NK e a sinalização pelo interferão α. Mas também de origem secundária, como o envelhecimento, onde há uma redução da da imunidade celular contra o VZV, a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana, que leva a contagens diminuídas de células T CD4, o uso de medicamentos imunossupressores e a quimioterapia [47].

Nestes casos pensa-se que a imunossupressão, leva à alteração no padrão de transcrição nos neurónios, formando isoformas mais longas do transcritos de fusão VLT-ORF63. Isto permite transcritos com maior estabilidade, devido à alteração no local de início da transcrição e, uma produção significativa da proteína por si codificada, que demonstrou regular a transcrição dos genes VZV positivamente, promovendo expressão de todos os genes e dando início à fase lítica [48].

A NPH, é uma das complicações neurológicas mais frequentes que resulta do herpes zoster, caracterizando-se pela persistência de dor por um período mínimo de três meses após o aparecimento das lesões cutâneas. Ainda não está totalmente esclarecido a causa desta complicação, pensa-se que resulta de modificações na atividade elétrica dos neurónios dos gânglios ou da medula espinhal, ou pela persistência contínua do vírus nos gânglios afetados. A sua ocorrência atinge cerca de 50% dos pacientes com herpes zoster e idade superior a 60 anos, sendo favorecida no sexo feminino, por lesões cutâneas extensas ou graves, dor acentuada no início das manifestações cutâneas e presença de pródromos. A dor da NPH pode ser extremamente intensa e incapacitante, podendo levar a uma diminuição do estado funcional, ou mesmo perda da independência do indivíduo, para além de poder persistir de forma refratária aos diversos tratamentos, quer físicos, como estimulação elétrica nervosa transcutânea, quer farmacológicos, com anticonvulsivantes e corticosteroides [47].

4. Envelhecimento populacional e o papel da imunossenescência na vacinação

Nos países desenvolvidos há uma tendência para o envelhecimento populacional, o que é demonstrado na União Europeia pelo aumento significativo da expectativa de vida, que passou de 75 anos em 1990 para 81 anos em 2018, e pela previsão de que em 2050 uma em cada seis pessoas no mundo terá 65 anos ou mais. Devido a este envelhecimento populacional, e ao registo de aproximadamente 14,9 milhões de casos de zona em indivíduos com idade mínima de 50 anos em 2020, foi feita uma previsão de um aumento de casos para cerca de 19,1 milhões para 2030 [46].

Com o envelhecimento há uma maior prevalência e severidade de doenças infeciosas, entre elas o herpes zoster, que pode causar complicações dolorosas e diminuir consideravelmente a qualidade de vida dos idosos. Isto deve-se a um declínio progressivo nas funções do sistema imune com o avançar da idade, designado por imunossenescência, que prejudica a capacidade de resposta a novas interações com agentes infeciosos. Neste estado de desregulação há uma regressão nos orgãos linfoides primários, resultando numa menor quantidade de células T e células B que ainda não foram ativadas por um antigénio, e uma expansão clonal de células de memória. Também é observado uma disfunções nas células imunes inatas, que leva a uma produção alterada de citocinas, à diminuição na captação de antigénios e da capacidade fagocítica e ainda, a um estado de inflamação sistémica de baixo grau, que prejudica a resposta a vacinas em idosos tanto a nível celular como humoral, podendo reduzir a sua eficácia [46, 49].

Apesar destas alterações causadas pela imunossenescência, o sistema imune possui uma plasticidade residual, o que torna a vacinação essencial para melhorar a capacidade de reconhecimento e resposta a desafios externos, como as infeções. Deste modo, a vacinação contra VZV tem um papel importante na prevenção do herpes zoster, da NPH e outras possíveis complicações, contribuindo para preservação da funcionalidade e promover um envelhecimento saudável, diminuindo o impacto negativo da doença na produtividade das pessoas e, nos custos associados com hospitalizações e seguimento médico [46].

5. Vacinas contra o herpes zoster e recomendações

A prevenção do herpes zoster pode ser feita por meio de duas vacinas, a vacina viva atenuada e a vacina recombinante. A vacina viva atenuada de dose única, designada de

Zostavax, tem na sua composição o vírus vivo atenuado da estirpe *Oka,* que resulta de múltiplas passagens seriadas do isolado em linhagens celulares de origem humana e animal. Esta vacina é semelhante à vacina utilizada para prevenção da varicela, a única diferença reside na carga viral, enquanto que esta é formulada com um mínimo de 19 400 unidades formadoras de placa a da varicela tem o mínimo de 1350 [41].

Esta vacina foi originalmente autorizada a 19 de maio de 2006 pela União Europeia, para a prevenção da zona e da nevralgia pós-herpética em adultos com idade igual ou superior a 50 anos. Contudo, a sua venda foi suspensa desde o dia 1 de maio do corrente ano, e em junho a sua autorização para comercialização foi revogada a pedido da Merck Sharp & Dohme B.V., por motivos comerciais [50].

O estudo de prevenção do herpes zoster realizado com indivíduos com idade mínima de 60 anos demonstrou uma redução na incidência da doença em 51% e da NPH em 67%. Nesta população a vacina conseguiu induzir imunidade contra VZV, levando à elevação da resposta de anticorpos, bem como da imunidade mediada por células específicas, que persiste até 3 anos. Contudo, foi observado uma perda gradual da eficácia protetora da vacina conforme o aumento da idade da população vacinada, passando de 63,9% em indivíduos entre 60 e 69 anos para 37,6% para idade igual ou superior a 70 anos [49 e 41].

Atualmente só está disponível em Portugal a vacina recombinante, denominada Shingrix, induz imunidade por meio da glicoproteína E recombinante do VZV e um sistema adjuvante patenteado AS01B. Esta glicoproteína existe em grande número no invólucro do vírus e funciona como receptor Fc nas células infetadas quando forma complexo com a glicoproteína I, o que facilita a transmissão de célula para célula e evasão imunológica. A vacina recombinante apresenta benefícios face à vacina viva atenuada, nomeadamente pela sua capacidade de induzir a produção de anticorpos e uma resposta de imunidade celular mediada eficiente, e poder ser usada em pacientes com imunodeficiências, pois contém apenas proteínas específicas do vírus e não o vírus vivo, evitando a possibilidade de provocar uma infeção ativa [41].

O sistema de adjuvantes, AS01B tem como função potencializar a resposta imune inata, provocando uma intensificação da imunogenicidade da vacina e aumentando a magnitude e a durabilidade da resposta imune aos seus antigénios. Este sistema consiste numa combinação de 3-O-desacil-4'-monofosforil lipídico A (MPL), obtido pela hidrólise do lipopolissacarídeo de *Salmonella minnesota* e, QS-21 um glicosídeo triterpênico

proveniente da casca de *Quillaja saponaria Molina*, ambos encapsulados em lipossomas que funcionam como veículos de libertação e, inibem a atividade hemolítica intrínseca do QS-21 [46, 51].

O 3-O-desacil-4'-monofosforil lipídico A é agonista do recetor *toll-like* 4 (TLR4), e como tal quando se liga a este recetor induz uma resposta imune pro-inflamatória pela ativação de fatores de transcrição e libertação de citocinas, por meio da resposta primária de diferenciação mieloide 88 (MyD88) [51].

O glicosídeo triterpênico é endocitado por macrófagos residentes dos nódulos linfáticos e tem a capacidade de ativar o inflamassoma da proteína do recetor *Nod-like 3* (NLRP3) e a caspase 1, uma enzima proteolítica que cliva as formas precursoras das interleucinas inflamatórias em interleucina 1 beta (IL-1β) e interleucina 18 (IL-18), transformando-as em péptidos maduros e biologicamente ativos, que promovem recrutamento e ativação de células da imunidade inata, nomeadamente as células dendríticas. Adicionalmente promove a libertação da proteína do grupo de alta mobilidade B1 (HMGB1) que é capaz de induzir a sinalização através da interação com o TLR4, amplificando a resposta inflamatória [51].

A associação destes dois componentes produz uma resposta imune inata que não é observada quando são utilizados isoladamente, pois o facto de compartilharem vias de sinalização, permite que ambos atuem simultaneamente na mesma célula, gerando uma ativação mais eficiente, pela integração dos sinais. Além disso, ao estimularem diferentes populações celulares, permite uma interação complexa entre elas e o estabelecimento de uma rede que amplifica a resposta imune inicial [49, 51].

Após a injeção da vacina o antigénio e o AS01B vão para os gânglios linfáticos, onde ocorre a libertação de quimiocinas para o recrutamento de linfócitos e células dendríticas. Este recrutamento, aliado ao aumento da expressão de moléculas coestimulatórias CD86 e CD40 provocado por AS01B , aumenta a probabilidade de interações entre células apresentadoras de antígenos e células T. Paralelamente, os macrófagos residentes e células dendríticas são ativados e secretam IL-18 e interleucina 12 (IL-12), respetivamente, o que permite aumentar a atividade das células NK residentes e a produção de interferão gama (IFN-γ) . Esta última citocina está envolvida em diferentes etapas do desenvolvimento da resposta imune, influenciando tanto a fase inata como a adaptativa, pois participa na ativação de macrófagos e células NK, bem como na diferenciação de células T e B. O

conjunto destes processos conduz a uma ativação eficaz de células T CD4 auxiliares específicas para o antígeno, por meio de células apresentadoras de antigénios, e ativação e diferenciação de células B, promovendo forte ativação das células T auxiliares acompanhada de uma significativa produção de anticorpos [49, 51].

A eficácia da vacina recombinante foi demonstrada em indivíduos imunocompetentes em ensaios clínicos de fase III randomizados, com ocultação dupla e controlo por placebo (solução salina a 0,9%), onde a eficácia no grupo de indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos foi possível atingir os 97,2%, no grupo de indivíduos idade igual ou superior a 70 anos foi de 91,3% , e nos de idade superior foi de 91,4%. A consistência observada nos resultados de eficácia obtidos nos grupos de indivíduos com idade igual ou superior a 70 anos demonstram que esta vacina tem capacidade de superar as limitações da resposta imunológica impostas pela imunossenescência. Neste ensaio clínico também foi possível demonstrar que a vacina tem capacidade de induzir respostas imunitárias duradouras, tanto ao nível da produção de anticorpos, como da resposta de imunidade celular mediada, pelo período mínimo de 9 anos em adultos com idade superior a 60 anos [41, 46, 52].

Após o acompanhamento de 10 anos dos ensaios anteriores foi demonstrado que a eficácia da vacina permanece elevada, com aproximadamente 84,2% no oitavo ano, 72,7% no nono e 73,2% no décimo ano após a vacinação. Além disso, a vacina teve uma eficácia de 70,1% em indivíduos de idade igual ou superior a 65 anos em estudos após a sua comercialização e, demonstrou ter um bom perfil de segurança e tolerabilidade, contudo é frequente causar leves reações adversas a nível sistémico e no local da administração, contudo geralmente leves e de curta duração [41, 46].

A imunização com a vacina recombinante permitiu reduzir o uso e a duração do tratamento com analgésicos em pacientes com herpes zoster , e diminuir a intensidade da dor nos casos de recidiva, reduzindo assim o impacto da dor e das limitações que provocava nas atividades diárias em mais de 90% dos adultos com idade igual ou superior a 50 anos [46].

Em Portugal, ao contrário de outros países europeus, a vacina contra herpes zoster não está incluída no Programa Nacional de Vacinação nem existem recomendações nacionais específicas, portanto a Sociedade Portuguesa de Medicina Interna juntamente com a Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar elaboraram um documento com as

recomendações para a vacinação contra o herpes zoster. Neste documento são feitas 8 recomendações, entre elas é recomendada a vacinação a todas as pessoas com idade igual ou superior a 50 anos e, também pessoas na faixa etária compreendida entre os 18 e 49 anos que tenham alto risco de desenvolver a doença, por terem doenças crónicas, imunossupressão natural ou iatrogénica. Também recomenda a vacinação para indivíduos que já tiveram herpes zoster, com um intervalo não inferior a 1 ano após o episódio e, no caso de pessoas que receberam anteriormente a vacina viva atenuada, recomenda esperar um ano e fazer a imunização com a vacina recombinante [53].

6. Conclusão

Considerando os desafios associados ao tratamento do herpes zoster e da NPH, a vacinação constitui uma medida de prevenção fundamental para minimizar o impacto individual e social associado à doença, preservando assim qualidade de vida por um período maior, e reduzindo os custos de saúde associados [46].

Deste modo, o farmacêutico desempenha um papel crucial na imunização contra o VZV, participando no armazenamento, dispensa e administração da vacina recombinante, mas também na educação da população sobre o herpes zoster e as suas complicações, e na sensibilização sobre relevância da vacinação junto dos grupos de maior risco para a reativação do vírus.

Tema 2 – Papel do butirato como possível terapia adjuvante na doença inflamatória intestinal

1. Contextualização do tema

Durante o meu estágio chegou pela primeira vez à farmácia um suplemento com butirato de sódio microencapsulado e, de modo aprofundar o meu conhecimento sobre os benefícios da sua suplementação fiz uma pesquisa, onde verifiquei que este pós-biótico atualmente é considerado como uma potencial terapia complementar na doença inflamatória intestinal. Esta novidade incentivou-me a entender melhor a imunopatogénese desta patologia, bem como o fundamento e os mecanismos pelos quais o butirato pode melhorar os seus quadros clínicos.

2. Introdução à Doença Inflamatória Intestinal

A doença inflamatória intestinal (DII), como o próprio nome indica, representa um grupo de patologias crónicas associadas a processos inflamatórios no trato gastrointestinal, de etiologia desconhecida. É caracterizada por uma resposta imune desregulada e fases alternadas de atividade inflamatória e remissão clínica e, as suas principais manifestações diferem essencialmente na localização da doença e aspetos histopatológicos, porém ambas partilham sintomas gastrointestinais típicos como, diarreia, presença de muco e sangue nas fezes e dor abdominal recorrente. No caso da doença de crohn, as lesões inflamatórias podem ocorrer em qualquer região do trato gastrointestinal, sendo que podem atingir todas as camadas da parede intestinal. Já a colite ulcerativa, tem uma apresentação limitada ao segmento do cólon e do reto e, provoca inflamação persistente na camada mais interna da parede intestinal, a mucosa [54, 55].

A DII afeta cerca de 7 milhões de pessoas a nível global, sendo que a sua progressão epidemiológica pode ser descrita em quatro fases distintas, a emergência, o incremento da incidência, aumento da prevalência e a sua estabilização. Enquanto que os países ocidentais estão na fase de aumento da prevalência, aproximando-se do equilíbrio, nos países recém industrializados e em desenvolvimento predominam as duas fases iniciais [55].

Embora a fisiopatologia da DII não esteja completamente esclarecida, atualmente sabe-se que o seu desenvolvimento resulta de uma interação multifatorial entre alterações

na microbiota intestinal, predisposição genética, fatores ambientais e uma desregulação do sistema imunitário, ao nível das respostas imunes inatas e adaptativas, que conduz a uma perturbação na barreira intestinal e lesões no tecido intestinal. Também é reconhecido que uma característica determinante para o início e progressão da doença é o desequilíbrio no sistema imune da mucosa intestinal, que resulta numa infiltração de células T inflamatórias no tecido intestinal e no aumento significativo de citocinas pro-inflamatórias produzidas por estas células [55].

3. Imunopatogénese

O epitélio intestinal, caracterizado por uma única camada celular, funciona como uma barreira protetora, constituindo a primeira linha de defesa contra patógenos e microrganismos comensais do intestino. Na sua composição tem os enterócitos responsáveis pela absorção de nutrientes, as células caliciformes, que produzem e secretam o muco que serve de camada protetora ao epitélio, e as células de Paneth, que secretam peptídeos com ação antimicrobiana, enzimas digestivas e fatores de crescimento. Estas células epiteliais estão unidas por estruturas intercelulares, nomeadamente as junções oclusivas, que consistem numa rede complexa entre proteínas transmembranares, como as claudinas, e proteínas citosólicas de suporte, como a *zonula occludens*, que controlam a permeabilidade do epitélio formando uma barreira física. Sob o epitélio intestinal, encontra-se a lâmina própria que contém o tecido linfoide associado ao intestino, onde existem diferentes células do sistema imunitário, como células dendríticas, células T, linfócitos intraepiteliais e macrófagos, que são responsáveis por estabelecer uma rede complexa de interações com o epitélio e a microbiota intestinal, de forma a manter a homeostase [56, 57].

Na DII as células dendríticas intestinais têm uma expressão aumentada de recetores *toll-like* 2 (TLR2) e TLR4, o que aumenta a sua sensibilidade ao reconhecimento de antígenos e, potencia a produção de mediadores inflamatórios e a apresentação de antigénios às células T nos orgãos linfoides secundários, como está demosntrado na figura 1. Esta última função faz a interligação entre a imunidade inata e a adaptativa, possibilitando a ativação e diferenciação das células T em fenótipos distintos de células T auxiliares (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22) e em células T reguladoras [58].

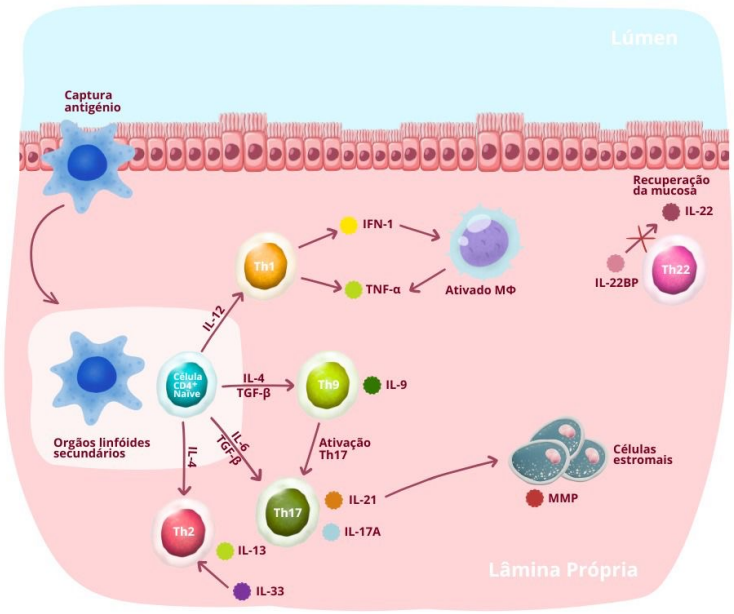


Figura 1. Os diversos fenótipos de células T auxiliares e as suas funções no desenvolvimento da doença inflamatória intestinal adaptado de [55].

Os macrófagos através da libertação de IL-12 e IL-18 estimulam a diferenciação das células Th1, amplificando a produção de IFN-γ, que vai ativar mais macrófagos e neutrófilos e promover a expressão de moléculas de adesão para o recrutamento de células imunes, amplificando a inflamação. Este ambiente inflamatório leva à formação de macrófagos imaturos, com elevada sensibilidade à ativação através de recetores *toll-like* e, com capacidade elevada de produção mediadores pro-inflamatórios, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α), IL-1β, IL-6 e IL-12, favorecendo a ativação das respostas imunes mediadas por células Th1 e Th17. Para além disso, os macrófagos também produzem TNF-α e interleucina 23 (IL-23) estimulando a diferenciação desregulada de macrófagos com alta capacidade secretora de IL-23, a partir dos monócitos presentes na lâmina própria [55, 58].

Outro elemento central no desenvolvimento da doença é a alteração na produção de citocinas nas células apresentadoras de antigénio. Em condições fisiológicas, os macrófagos por meio da produção de interleucina 10 (IL-10) e, as células dendríticas, por meio da produção do ácido retinoico e do TGF-β, estimulam a diferenciação de células T reguladoras. Estas células T produzem IL-10 e TGF-β que inibem respostas inflamatórias das células Th1 e Th17, para evitar exacerbação da resposta inflamatória, contudo, na

presença da DII há uma diminuição nesta subpopulação de células dendríticas e os macrófagos produzem principalmente mediadores pro-inflamatórios, o que resulta numa menor diferenciação de células T reguladoras [58].

Relativamente às células linfoides inatas, há um desequilíbrio nos subgrupos demonstrado pelo aumento das células linfoides inatas do tipo 1 (ILC1), e consequente aumento da produção de IFN-γ, e diminuição de ILC3. Este último subtipo normalmente secreta interleucina 22 (IL-22), promovendo assim a produção de peptídeos antimicrobianos e mucina pelas células epiteliais, contudo na presença de IL-23, produz interleucina 17 (IL-17A) e IFN-γ [58].

O aumento dos níveis de TNF-α, resultante da atividade das células Th1 e dos macrófagos, promove a disfunção da barreira epitelial, alterando a sua permeabilidade através da indução da apoptose de células epiteliais, alterações fibróticas no epitélio, ativação da via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF-κB) amplificando a resposta inflamatória e, endocitose da proteína ocludina mediada pela caveolina-1, tornando esta proteína indisponível para a formação das junções de oclusão [55, 59].

Na DII existe um aumento na produção de IL-22 por parte das células Th22 em resposta ao estímulo da IL-6, TNF-α e IL-1β. Em condições fisiológicas, este aumento é benéfico pois esta interleucina tem a capacidade de atuar como promotora da regeneração nas células epiteliais, contudo nos indivíduos com DII a sinalização da IL-22 e a cicatrização da mucosa intestina estão inibidas, devido ao aumento simultâneo da proteína de ligação à IL-22, que funciona como um recetor solúvel [55].

Por um lado, na doença de crohn há um envolvimento predominante de células Th1 e Th17 e, consequentemente o aumento das suas principais citocinas, IL-12, IL-23, IFN-γ e IL-17A. Por outro lado, na colite ulcerativa a inflamação é mediada principalmente através de células Th2, mas também envolvendo células Th9 e um aumento de citocinas IL-13, IL-5 e interleucina 9 (IL-9) [55].

As células Th17 têm um papel essencial no desenvolvimento da inflamação crónica nas duas manifestações clínicas, apresentando-se como uma subpopulação patogénica caracterizada pela presença de receptores de IL-23, pela produção do fator estimulador de colónias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e, pelos níveis reduzidos de agentes imunomoduladores, tais como IL-10 e a proteína CD5, que promovem a homeostase tecidual. Assim, a ligação da IL-23 aos recetores na superfície das células Th17 conduz à

ativação da via do STAT 3, que promove a expansão e manutenção destas células e, a produção eficiente de citocinas, nomeadamente IL-17A, que participa no direcionamento e migração de neutrófilos para áreas inflamadas e IL-21, que estimula a produção de metaloproteinases da matriz por células estromais causando dano tecidular [55, 59].

Nos indivíduos com colite ulcerativa há um aumento de interleucina 33 (IL-33), que estimula as células Th2 e como resultado há um aumento das suas citocinas, a IL-4, IL-5 e IL-13, que estão associadas a danos na barreira epitelial e a um atraso na recuperação das lesões no epitélio do colón. Também nesta patologia há uma grande quantidade de células Th9 ativas e da IL-9, que é produzida por estas células, que para além de estar associada a alterações na expressão de junções de oclusão, comprometendo integridade da barreira epitelial e a tolerância a bactérias comensais, também promove a ativação das células Th17 [55].

4. Terapia farmacológica

O tratamento da DII é realizado com aminossalicilatos, corticosteroides, imunomoduladores, agentes biológicos e pequenas moléculas orais, sendo que a escolha é individualizada conforme a gravidade dos sintomas [60].

O grupo dos aminossalicilatos é constituído por sulfassalazina, messalazina, olsalazina e balsalazida, medicamentos que têm na sua composição o ácido 5-aminossalicílico, que tem a capacidade de eliminar espécies reativas de oxigénio e de interferir no metabolismo do ácido araquidónico, inibindo a síntese de prostaglandinas e leucotrienos, e ainda inibir a via do NF-κB. Apesar de na generalidade serem bem tolerados, em alguns casos podem causar sintomas gastrointestinais, dor e febre [61, 62]

Os corticosteroides orais, como hidrocortisona, são utilizados para controlar exacerbações inflamatórias, por inibição do NF-κB, mas não são recomendados como terapia de manutenção, devido aos efeitos adversos que podem provocar, nomeadamente infeções oportunistas, tromboembolismo venoso e osteoporose [62, 63].

Os agentes imunomoduladores incluem as tiopurinas, como a azatioprina e 6-mercaptopurina, e o metotrexato, que levam à inibição da via de síntese das purinas e da proliferação de linfócitos T, atuando como moduladores negativos da síntese de várias citocinas inflamatórias. Apresentam um início de ação lento e podem causar efeitos adversos graves como mielossupressão e hepatotoxicidade [60].

Entre os agente biológicos destacam-se os anticorpos anti-TNF-α, que ligam-se ao TNF-α solúvel, que é secretado pelas células, inibindo assim a sua atividade biológica, mas também ao TNF-α transmembranar que está ligado à superfície das células, e é o precursor do TNF-α solúvel, provocando uma sinalização nestas células que leva à apoptose. O infliximab foi o primeiro antagonista desta citocina, e consiste numa imunoglobulina quimérica, resultado da combinação de sequências de origem humana e rato. É utilizado para o tratamento da DII moderada a grave resistente a tratamentos convencionais, mas requer monitorização constante, devido ao seu potencial para causar reações adversas graves [61].

O Ustekinumab, um anticorpo monoclonal humanizado, também é um agente biológico, mas atua bloqueando a subunidade p40 que está presente na IL-12 e IL-23, impedindo a sinalização por meio destas interleucinas, o que permite a modulação das respostas imunes mediadas por células Th1 e Th17 [60].

Quanto às pequenas moléculas , existem fármacos em que o alvo é janus kinase (JAK), uma proteína intracelular da família das tirosina quinases, que atua como mediador de sinalização intracelular ao induzir a fosforilação de STAT ativando-o, e conduzindo à expressão de genes essenciais para o crescimento, maturação e diferenciação das células do sistema imune e das células hematopoéticas. Deste modo, os inibidores da JAK, como o tofacitinib e o upadacitinib, bloqueiam a via de sinalização JAK-STAT, suprimindo a multiplicação de células T CD4 e produção citocinas [60, 61].

5. Papel da microbiota intestinal e do butirato na DII

A microbiota intestinal é composta por uma diversa quantidade de microrganismos, entre eles bactérias, fungos e vírus, que garantem a homeostase intestinal, contribuindo para o metabolismo de nutrientes do hospedeiro, produção de vitaminas, regulação da barreira epitelial e da resposta imune. Além disso, uma microbiota intestinal saudável impede uma ativação exagerada do sistema imune, estabelecendo uma relação com o tecido linfoide associado ao intestino, que induz tolerância imunológica e previne respostas exageradas aos microrganismos comensais. Alterações no microbioma intestinal por exposição a diferentes fatores ambientais e estilos de vida, incluindo o uso de antibióticos, práticas de higiene e hábitos alimentares, podem desencadear um ambiente inflamatório, evidenciado por um desequilíbrio na produção de citocinas, com o aumento de TNF-α e IL-

6 e uma diminuição na IL-10, o que favorece a instalação de processos inflamatórios crónicos, nomeadamente aqueles associados à DII [54, 64].

O desenvolvimentos da DII está associado a uma desregulação na microbiota intestinal, designada por disbiose, que é caracterizada por uma perda na diversidade da microbiota, ocorrendo uma diminuição de microrganismos como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bifidobacteria* e *Lactobacilli*, que são os principais produtores de metabolitos com ação anti-inflamatória, como é o caso dos ácidos gordos de cadeia curta, e em especial do butirato, e um aumento de géneros bacterianos promotores da inflamação [54].

O butirato resulta da fermentação de carboidratos resistentes à digestão na parte proximal do intestino grosso, através da via glicolítica e das pentoses-fosfato que originam o substrato inicial, o piruvato, que é convertido em butiril-CoA, através uma série de reações, e posteriormente em butirato pela butiril-CoA:acetil-CoA transferase [57].

Este metabolito da microbiota é a principal fonte energética dos colonócitos, como tal é transportado para o interior destas células através do transportador de monocarboxilato 1 e, em menor grau do transportador de monocarboxilato acoplado ao sódio 1. Dentro das células o butirato é utilizado para produzir energia, através da β-oxidação nas mitocôndrias, onde se formam moléculas de acetil-CoA que podem integrar o ciclo de Krebs, mas também pode entrar no núcleo e inibir a histona desacetilase e, consequentemente regular negativamente a ativação do NF-κB [57, 65].

O butirato demonstrou ter um impacto positivo na regulação da integridade da barreira, promovendo a formação de junções de oclusão, ao induzir um aumento na expressão das claudinas 3 e 4 e, uma redistribuição nas proteínas que estão na constituição destas junções, como a zonulina 1 e a ocludina, através da ativação da proteína quinase ativada por AMP (AMPK). Este efeito tem especial importância para os indivíduos com DII, que apresentam um desequilíbrio na expressão das proteínas que constituem as junções oclusivas, com um aumento de claudina 2, que está essencialmente associada à permeabilidade, e uma diminuição de claudinas 4 e 5 [66].

Ao nível da produção da camada de muco, que protege a mucosa do intestino, o butirato aumentou a produção de mucina 2, um dos seus principais constituintes, que geralmente está diminuída nestas patologias, e ainda conseguiu aumentar a expressão do fator trefoil intestinal, que é necessário para a cicatrização de úlceras, e da catelicidina, um peptídeo com atividade antimicrobiana [66].

O butirato tem a capacidade de ativar o recetor de hidrocarbonetos arílicos (AhR) em células do sistema imune, nomeadamente as ILC3, aumentando a produção de IL-22. Esta citocina é fundamental para melhorar a função barreira, pois por meio da ativação do STAT 3 nas células epiteliais estimula a produção de péptidos antimicrobianos e de mucina. Também por meio da ativação do AhR favorece a diferenciação e proliferação de células T reguladoras no intestino e, um aumento na expressão do recetor de IL-10 no epitélio, contribuindo assim para a tolerância imunológica [57].

Os ácidos gordos de cadeia curta têm a capacidade de interagir com diferentes recetores acoplados à proteína G, em particular o butirato ativa o recetor 109A acoplado à proteína G (GPR109A), induzindo um fenótipo anti-inflamatório nas células dendríticas e nos macrófagos, sendo que nos últimos, por meio da inibição das histonas desacetilases, diminui a produção de mediadores inflamatórios, como o óxido nítrico, IL-6 e IL-12. A ligação do butirato a este recetor também contribui para a diferenciação de células T reguladoras, uma vez que aumenta a síntese de ácido retinoico nas células dendríticas, promovendo a expressão da enzima retinaldeído desidrogenase 1, necessária à síntese do ácido [56, 57].

A compreensão destes mecanismos moleculares é corroborada por evidência clínica, que demonstra que a suplementação com butirato tem efeitos benéficos na DII, ao reduzir a inflamação e contribuir para a remissão. Para esta suplementação é necessário formulações de libertação modificada, como o microencapsulamento e o revestimento entérico, para garantir que o butirato é absorvido nos colonócitos para exercer as suas funções e não no intestino delgado. [57]

A administração diária de comprimidos de butirato (4 g/dia) com revestimento entérico, durante oito semanas em pacientes com doença de crohn, demonstrou reduzir a inflamação ileocecal, promovendo a manutenção da remissão clínica [57].

Num ensaio clínico, randomizado com ocultação dupla e controlado por placebo, realizado em indivíduos com colite ulcerativa ativa leve a moderada e, a fazer tratamento farmacológico com aminossalicilatos, revelou que a suplementação com butirato de sódio (600 mg/dia) durante 12 semanas provoca uma diminuição da inflamação. No estudo foram avaliados dois biomarcadores da inflamação, os níveis fecais de calprotectina e os níveis séricos de proteína C reativa, sendo que foi demonstrado uma redução significativa nos

dois marcadores no grupo que fez butirato de sódio em comparação com o grupo placebo [67].

Outro estudo randomizado controlado por placebo, avaliou o papel da suplementação com butirato de sódio microencapsulado (150 mg/dia) como adjuvante da terapêutica, mas em população pediátrica com diagnóstico recente de DII. Após 12 semanas de suplementação, o número de pacientes que atingiram o estado de remissão e que tiveram menos episódios de exacerbação da doença foi superior no grupo de estudo em relação ao controlo, com uma diferença estatisticamente significativa, o que é corroborado pela diminuição dos marcadores da inflamação no grupo a fazer butirato [68].

6. Conclusão

A DII é uma patologia bastante complexa, que resulta de uma interação multifatorial, o que complica a compreensão clara da sua etiologia exata e dos mecanismos que desencadeiam e perpetuam a inflamação. Esta complexidade leva a que pacientes com DII continuem a apresentar resposta parcial e perda de eficácia aos tratamentos atuais. Assim, surge o papel do butirato como possível adjuvante da terapêutica, devido à sua capacidade para atuar ao nível da mucosa intestinal, contribuindo para restaurar a homeostase, e pelo seu efeito imunomodulador, que complementa a ação da terapia farmacológica, que leva à diminuição de mediadores inflamatórios.

Atualmente, a suplementação com butirato demonstra efeitos benéficos nos quadros clínicos da DII, quer ao nível de marcadores inflamatórios, quer no auxílio da manutenção de estados de remissão clínica. Contudo, são necessários mais estudos uma vez que existe alguma heterogeneidade nos dados dos estudos já realizados, que em parte se deve à utilização de diferentes doses e formulações. Deste modo, são necessários mais ensaios clínicos, principalmente com formulações padronizadas, doses definidas e em amostras populacionais maiores para determinar a eficácia desta suplementação.

Conclusão global

O estágio curricular é fundamental para a aquisição de novas competências e aprofundar conhecimento, mas sobretudo para aplicar o conhecimento teórico que foi lecionado durante o percurso académico nas diversas situações que o farmacêutico enfrenta no quotidiano da sua profissão.

O estágio em farmácia hospitalar para além de esclarecer o papel do farmacêutico no circuito do medicamento no hospital, demonstrou a sua importância na otimização da terapêutica, ao avaliar continuamente o desenvolvimento clínico dos pacientes e ao propor possíveis ajustes na terapia, mas também o seu papel em garantir as condições de qualidade e segurança nas unidades de preparação de medicamentos, e como promotor da adesão à terapia.

Relativamente ao estágio em farmácia comunitária, permitiu-me melhorar a capacidade de transmitir informação sobre saúde, uma vez que o farmacêutico atua como agente promotor da saúde, através do aconselhamento e, do incentivo ao o uso correto do medicamento e estilos de vida saudáveis.Além disso, também contribuiu para aprofundar o conhecimento sobre vários produtos de saúde.

Em suma, estes seis meses de estágio proporcionaram uma visão abrangente e realista da profissão, demonstrando o papel essencial do farmacêutico como profissional de saúde.

Bibliografia

[1] Rao, S. V., et al. (2025). "2025 ACC/AHA/ACEP/NAEMSP/SCAI Guideline for the Management of Patients With Acute Coronary Syndromes: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines." Circulation 151(13): e771-e862.

[2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International Supplements; 2012 [Online] Disponível em: https://kdigo.org/guidelines/acute-kidney-injury/ [acedido a 15 de abril de 2025]

[3] Byrne, R. A., et al. (2023). "2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes: Developed by the task force on the management of acute coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC)." European Heart Journal 44(38): 3720-382

[4] Dave, S., et al. (2025). "Pharmacology and clinical outcomes of ticagrelor in acute coronary syndrome and post-myocardial infarction patients: A meta-analysis." European Journal of Pharmacology 1003: 177955.

[5] Vane, J. R. and R. M. Botting (2003). "The mechanism of action of aspirin." Thrombosis Research 110(5): 255-258.

[6] Seiberth, S., et al. (2020). "Correct use of non-indexed eGFR for drug dosing and renal drug-related problems at hospital admission." Eur J Clin Pharmacol 76(12): 1683-1693.

[7] Lehtisalo, M., et al. (2024). "Ticagrelor Increases Exposure to the Breast Cancer Resistance Protein Substrate Rosuvastatin." Clin Pharmacol Ther 115(1): 71-79.

[8] Lehtisalo, M., et al. (2023). "Rhabdomyolysis during concomitant ticagrelor and rosuvastatin: A breast cancer resistance protein-mediated drug interaction?" British Journal of Clinical Pharmacology 89(7): 2309-2315.

[9] Tonelli, M., et al. (2005). "Effect of Pravastatin on Rate of Kidney Function Loss in People With or at Risk for Coronary Disease." Circulation 112(2): 171-178.

[10] Hussain, M. and G. Liu (2024). "Eosinophilic Asthma: Pathophysiology and Therapeutic Horizons." Cells 13(5): 384.

[11] DrugBank. Benralizumab: Uses, Interactions, Mechanism of Action. DrugBank, 2025 [Online]. Disponível em: https://go.drugbank.com/drugs/DB12023 [acedido a 10 de maio de 2025]

[12] European Medicines Agency. Fasenra – Informação do produto (EPAR), 2018 [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/fasenra-epar-product-information_pt.pdf [acedido a 10 de maio de 2025]

[13] European Medicines Agency & European Commission. Biosimilars in the EU: Information guide for healthcare professionals. European Medicines Agency / European Commission, 2019 [Online] Disponível em : https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_en.pdf [acedido a 13 de maio de 2025]

[14] Guerzoni, S., Lo Castro, F., Baraldi, C., Colella, G. & Pani, L. Pharmacovigilance of Biological Drugs. In: Kothari, C. S. & Shah, M. (eds.) Pharmacovigilance – Volume 2. London: IntechOpen, 2022 [Online] Disponível em : https://www.intechopen.com/chapters/82353 [acedido a 13 de maio de 2025]

[15] Giezen, T. J., et al. (2009). "Pharmacovigilance of Biopharmaceuticals." Drug Safety 32(10): 811-817.

[16] North Bristol NHS Trust, Antimicrobial Reference Laboratory. Antibiotic Guideline Ranges 2025 – 2026. North Bristol NHS Trust, junho de 2025. [Online] Disponível em: https://www.nbt.nhs.uk/severn-pathology/pathology-services/antimicrobial-reference-laboratory/antimicrobial-reference-laboratory-resources [acedido a 3 de junho de 2025]

[17] NHS Greater Glasgow & Clyde (NHSGGC). Amikacin dosing guidelines in Adults ≥ 16 years (versão 2 – aprovada em 19 de outubro de 2023). NHS GGC, 2023. [Online] Disponível em: https://handbook.ggcmedicines.org.uk/guidelines/infections/amikacin-dosing-guidelines-age-16-and-over/ [acedido a 21 de maio de 2025]

[18] Calvo, M.V., Garcia, M.J., Martínez, J., Fernandez MM. Farmacocinética clínica. In: Farmacia Hospitalaria - Tomo I. 2002. p. 626-638. [Online] Disponível em: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/fhtomo1/cap212.pdf [acedido a 26 de maio de 2025]

[19] Roberts, J. A., et al. (2014). "Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions." Lancet Infect Dis 14(6): 498-509.

[20] Maxwell, A., et al. (2021). "Breaking the barriers for the delivery of amikacin: Challenges, strategies, and opportunities." Life Sciences 284: 119883.

[21] Andrade, A. C. B. Impacto da Aplicação da Monitorização Farmacocinética Clínica na Utilização da Amicacina. Mestrado, Universidade de Coimbra, 2018.

[22] Martins, R. S., et al. (2020). "Continuous endometrial volumetric analysis for endometrial receptivity assessment on assisted reproductive technology cycles." BMC Pregnancy Childbirth 20(1): 663.

[23] Holdsworth-Carson, S. J., et al. (2023). "Cyclic processes in the uterine tubes, endometrium, myometrium, and cervix: pathways and perturbations." Mol Hum Reprod 29(5).

[24] Niu, Y. and A. Le (2025). "Advances in the Pathophysiology of Thin Endometrium." Reproductive Sciences.

[25] Kniotek, M., et al. (2021). "Sildenafil Citrate Downregulates PDE5A mRNA Expression in Women with Recurrent Pregnancy Loss without Altering Angiogenic Factors-A Preliminary Study." J Clin Med 10(21).

[26] Wang, Y., et al. (2024). "New advances in the treatment of thin endometrium." Front Endocrinol (Lausanne) 15: 1269382.

[27] Li, X., et al. (2020). "Effect of sildenafil citrate on treatment of infertility in women with a thin endometrium: a systematic review and meta-analysis." J Int Med Res 48(11): 300060520969584.

[28] El-Gamal, H. H., et al. (2025). "Effect of Sildenafil Citrate on endometrial preparation before thawed embryo transfer cycles in treatment of infertility." The Egyptian Journal of Fertility and Sterility 29(3): 46-57.

[29] Sarhan, R. M., et al. (2023). "Oral sildenafil citrate: a potential approach for improvement of endometrial thickness and treatment of unexplained infertility in women." Eur Rev Med Pharmacol Sci 27(10): 4583-4593.

[30] Gupta, A. K., et al. (2024). "An update on tinea capitis in children." Pediatr Dermatol 41(6): 1030-1039.

[31] Ion, A., et al. (2024). "A Current Diagnostic and Therapeutic Challenge: Tinea Capitis." J Clin Med 13(2).

[32] Margarida, R., et al. (2018). "Epidemiology of Superficial Fungal Infections in Portugal: 3-Year Review (2014-2016)." Journal of the Portuguese Society of Dermatology and Venereology 76(3).

[33] Olson, J. M. and T. Troxell (2025). Griseofulvin. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

[34] Alkeswani, A., et al. (2019). "Treatment of Tinea Capitis." Skin Appendage Disorders 5(4): 201-210.

[35] Łabędź, N., et al. (2023). "Pityriasis Versicolor-A Narrative Review on the Diagnosis and Management." Life (Basel) 13(10).

[36] Kurniadi, I., et al. (2022). "Malassezia virulence factors and their role in dermatological disorders." Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat 31(2): 65-70.

[37] Andersen, P. L., et al. (2025). "[Pityriasis versicolor]." Ugeskr Laeger 187(14).

[38] Leung, A. K., et al. (2022). "Tinea versicolor: an updated review." Drugs Context 11.

[39] Karray, M. and W. P. McKinney (2025). Tinea Versicolor. StatPearls. Treasure Island (FL), StatPearls Publishing

[40] Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A. Cetoconazol 20 mg/g Champô: resumo das características do medicamento (aprovado pelo INFARMED). Lisboa: Laboratório Edol - Produtos Farmacêuticos, S.A.

[41] Liu, H., et al. (2025). "Research Progress on Varicella-Zoster Virus Vaccines." Vaccines 13(7): 730.

[42] Depledge, D. P., et al. (2018). "Molecular Aspects of Varicella-Zoster Virus Latency." Viruses 10(7).

[43] Tommasi, C. and J. Breuer (2022). "The Biology of Varicella-Zoster Virus Replication in the Skin." Viruses 14(5).

[44] Kennedy, P. G. E. and A. A. Gershon (2018). "Clinical Features of Varicella-Zoster Virus Infection." Viruses 10(11).

[45] Kennedy, P. G. E., et al. (2021). "Recent Issues in Varicella-Zoster Virus Latency." Viruses 13(10).

[46] Curran, D., et al. (2023). "Healthy ageing: Herpes zoster infection and the role of zoster vaccination." NPJ Vaccines 8(1): 184.

[47] Kennedy, P. G. E. (2023). "The Spectrum of Neurological Manifestations of Varicella-Zoster Virus Reactivation." Viruses 15(8).

[48] Ouwendijk, W. J. D., et al. (2020). "Varicella-zoster virus VLT-ORF63 fusion transcript induces broad viral gene expression during reactivation from neuronal latency." Nat Commun 11(1): 6324.

[49] Pereira, B., et al. (2020). "Targeting Inflammation and Immunosenescence to Improve Vaccine Responses in the Elderly." Front Immunol 11: 583019.

[50] European Medicines Agency. Zostavax – EPAR (medicamento humano): marketing authorisation withdrawn 1 June 2025. Lisboa: European Medicines Agency, 11/06/2025 [Online]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zostavax [acedido a 25 de outubro de 2025]

[51] Roman, F., et al. (2024). "Adjuvant system AS01: from mode of action to effective vaccines." Expert Review of Vaccines 23(1): 715-729.

[52] GlaxoSmithKline Biologicals, S.A. Vacina contra a zona (Herpes zoster) 50 µg/0,5 ml pó e suspensão para suspensão injetável: resumo das características do medicamento (aprovado pelo INFARMED). Lisboa: GlaxoSmithKline Biologicals, S.A.

[53] Duque, S., Marinho, A., Almeida , P., Marques Pereira, R., & Buzaco, R. (2023). Recommendations for Herpes Zoster Vaccination: Consensus Report from the Portuguese Society of Internal Medicine and the Portuguese Association of General and Family Medicine. Internal Medicine, 30(3), 180–191. https://doi.org/10.24950/rspmi.1886 (Original work published August 31, 2023)

[54] Kaur, S. and R. Thakur (2025). "Gut microbiota and inflammatory bowel disease: mechanisms, clinical implications, and future directions." Molecular Biology Reports 53(1): 47.

[55] Gomez-Bris, R., et al. (2023). "CD4 T-Cell Subsets and the Pathophysiology of Inflammatory Bowel Disease." Int J Mol Sci 24(3).

[56] Kalkan, A. E., et al. (2025). "Beyond the Gut: Unveiling Butyrate's Global Health Impact Through Gut Health and Dysbiosis-Related Conditions: A Narrative Review." Nutrients 17(8): 1305.

[57] Recharla, N., et al. (2023). "Gut Microbial Metabolite Butyrate and Its Therapeutic Role in Inflammatory Bowel Disease: A Literature Review." Nutrients 15(10).

[58] Yue, N., et al. (2024). "Dissecting Innate and Adaptive Immunity in Inflammatory Bowel Disease: Immune Compartmentalization, Microbiota Crosstalk, and Emerging Therapies." J Inflamm Res 17: 9987-10014.

[59] Vebr, M., et al. (2023). "A Narrative Review of Cytokine Networks: Pathophysiological and Therapeutic Implications for Inflammatory Bowel Disease Pathogenesis." Biomedicines 11(12): 3229.

[60] Appiah, J. K., et al. (2025). "Emerging Therapies in Inflammatory Bowel Disease: A Comprehensive Review." J Clin Med 14(17).
[61] Liu, J., et al. (2023). "Recent advances in the treatment of IBD: Targets, mechanisms and related therapies." Cytokine & Growth Factor Reviews 71-72: 1-12.
[62] Ferretti, F., et al. (2022). "An Update on Current Pharmacotherapeutic Options for the Treatment of Ulcerative Colitis." J Clin Med 11(9).
[63] Aebisher, D., et al. (2024). "Key Interleukins in Inflammatory Bowel Disease-A Review of Recent Studies." Int J Mol Sci 26(1).
[64] Ventura, I., et al. (2024). "Therapeutic and Immunologic Effects of Short-Chain Fatty Acids in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review." Int J Mol Sci 25(20).
[65] Da, M., et al. (2024). "Postbiotics: Enhancing human health with a novel concept." eFood 5(5): e180.
[66] Gasaly, N., et al. (2021). "Butyrate and the Fine-Tuning of Colonic Homeostasis: Implication for Inflammatory Bowel Diseases." Int J Mol Sci 22(6).
[67] Firoozi, D., et al. (2024). "Effects of short-chain fatty acid-butyrate supplementation on expression of circadian-clock genes, sleep quality, and inflammation in patients with active ulcerative colitis: a double-blind randomized controlled trial." Lipids Health Dis 23(1): 216.
[68] Goldiș, A., et al. (2025). "Clinical Efficacy of Sodium Butyrate in Managing Pediatric Inflammatory Bowel Disease." Life 15(6): 902.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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