



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Luís Diz Barrosa

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Luís Diz Barrosa

Hospital Budapesti Szent Margit Kórház

(20 de janeiro a 20 de abril de 2025)

Farmácia Bem Saúde

(28 de abril a 5 de agosto de 2025)

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

Orientador: Professora Doutora Lúcia Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Tibor István Tatrai

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Eugénia Baptista

Outubro de 2025

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 31 de outubro de 2025

Ana Luís Diz Barrosa

Resumo

Os 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culminam com a realização de um estágio curricular de 6 meses, onde são aplicados os conhecimentos obtidos ao longo do percurso académico, e na execução do relatório de estágio. Este documento tem como objetivo final a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

O presente relatório está dividido em duas partes principais. A primeira parte está direcionada para a componente prática, onde são abordados e contextualizados os locais de estágio e onde é feita a descrição das atividades realizadas ao longo do mesmo. A segunda parte foca-se na exposição de dois temas científicos, relevantes na atualidade, e que foram desenvolvidos no âmbito de farmácia comunitária.

Os primeiros 3 meses de estágio, em farmácia hospitalar, foram realizados ao abrigo do programa ERASMUS+, em Budapeste, no Hospital Szent Margit Kórház. Aqui, durante os meses de janeiro a abril, tive a oportunidade de realizar diversas atividades. As atividades que, a meu ver, apresentaram maior relevância encontram-se descritas neste relatório. Tive a possibilidade de preparar uma suspensão oral de nistatina destinada ao uso no departamento de oncologia; no âmbito da área de farmácia clínica realizei uma reconciliação da medicação de um doente internado no departamento de cardiologia, e, por fim, participei na escolha do antibiótico mais adequado a administrar em situação de infeção do trato urinário adquirida a nível hospitalar.

Durante os meses de abril a agosto, realizei o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia Bem Saúde em Bragança. Aqui, entre as diversas funções realizadas, selecionei 3 atividades que, na minha perspetiva, conseguiram demonstrar da melhor forma o trabalho desenvolvido por mim durante os 3 meses. Destaco o aconselhamento farmacêutico em fotoproteção e cuidados pós solares, com objetivo de sensibilizar os utentes nos meses de verão; a realização de uma apresentação sobre a tirzepatida, um fármaco de dispensa recente na farmácia; e por último, a implementação do serviço de preparação individualizada de medicação num utente polimedicado que foi identificado num atendimento ao balcão.

O relatório é concluído com os dois temas de desenvolvimento. O primeiro destaca a tirzepatida como uma opção recente de tratamento para a obesidade comparando este fármaco, as suas vantagens e eficácia, com outros já existentes no mercado. O segundo tema é relativo ao fármaco cenobamato e à sua aplicação, como terapia adjuvante, em casos de epilepsia farmacorresistente onde foi destacado o seu mecanismo de ação inovador.

Agradecimentos

Chegou ao fim. O meu percurso na Faculdade de Farmácia teve tanto de bonito como atribulado, mas não podia ter pedido melhor casa para passar os últimos 5 anos. Foi aqui, na Casa de Farmácia, que aprendi, cresci e me tornei no que sou hoje. Tudo isto não teria sido possível sem as pessoas que caminharam ao meu lado e a elas só tenho de agradecer.

Agradeço à minha mãe e ao meu pai, o meu maior apoio, o meu porto seguro, quem esteve lá mesmo quando mais ninguém estava. Foram vocês que celebraram, ao meu lado, todas as minhas conquistas como se fossem vossas. Não há palavras que descrevem o quão sortuda me sinto por vos ter comigo e por serem os meus pilares. O meu agradecimento mais especial será sempre para vocês.

À minha orientadora, Professora Lúcia Saraiva, pelo tempo dedicado a orientar-me e pela ajuda que me permitiu concluir esta etapa.

À equipa do Hospital Szent Margit Kórház, em especial ao Tibi, à Panna e à Katalin que me acolheram, mesmo longe de casa, e se mostraram sempre disponíveis para ajudar.

À equipa da Farmácia Bem Saúde, em especial, à Dra. Eugénia, por me ter guiado e ensinado nesta etapa tão importante e por me ter mostrado o que significa ser farmacêutica comunitária.

À minha família, Avó São, Tia Adília, Padrinho Luís, Daniela, Nando, Vânia, Bárbara e Rafaela por estarem sempre ao meu lado, por terem sempre uma palavra amiga para me dar, mesmo nos momentos mais difíceis, e me ajudarem sempre que precisei.

Às minhas meninas, Beatriz, Alexandra, Margarida e Catarina, e ao Basti, por todos os almoços na faculdade, por todas os dias e noites passadas a estudar juntos, pelas viagens, risos, abraços e por serem a minha casa longe de casa. Obrigada por terem sido muitas vezes a minha força, sem vocês não seria possível. Fizem com que o Porto se tornasse a minha segunda casa. Têm um lugar especial no meu coração.

À Maria e à Ritinha, que mesmo longe nunca deixaram de estar por perto, a vossa amizade tornou este caminho mais leve, obrigada por me darem força sempre que precisei.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, pelo conhecimento transmitido e pelas experiências que me fizeram crescer, tanto a nível pessoal como academicamente.

A Budapeste, a minha cidade de ERASMUS, que me proporcionou momentos incríveis e que vai fazer sempre parte de mim. Espero um dia voltar.

À cidade de Porto, que me acolheu de braços abertos e que agora, mais do que o lugar onde estudei, é a minha nova casa.

A todos, o meu mais sincero obrigada.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo.....	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	ix
Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar	1
1 – Contextualização do estágio curricular	1
2 – Cronograma e sua explicação.....	2
3 – Exemplos de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1 – Suspensão de nistatina 30 mg/g para tratamento de candidíase oral	4
Atividade 2 – Reconciliação da medicação de um doente com doença arterial periférica ...	6
Atividade 3 – Seleção de Antibiótico para Infecção do Trato Urinário Nosocomial.....	9
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	11
1 – Contextualização do estágio curricular	11
2 – Cronograma e sua explicação.....	12
3 – Exemplo de atividades desenvolvidas.....	14
Atividade 1 – Fotoproteção e Cuidados Pós-solares.....	14
Atividade 2 – Tirzepatida: inovação terapêutica e o papel do farmacêutico na orientação ao utente	16
Atividade 3 – Preparação Individualizada de Medicação num Utente Polimedicado	18
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – Comparação da Tirzepatida com Outros Fármacos no Tratamento da Obesidade	21
Contextualização	21
A Obesidade	21
Fisiopatologia da Obesidade	22
Fármacos Utilizados no Controlo da Obesidade	24
Avaliação Comparativa dos fármacos	31
Conclusão	32
Tema 2 – Cenobamato: Tratamento de Última Linha para a Epilepsia Farmacorresistente	33
Contextualização	33

Epilepsia	33
Fisiopatologia da Epilepsia	34
Farmacoterapia para a remissão da epilepsia.....	35
Epilepsia Farmacorresistente	36
Cenobamato	38
Utilização do Cenobamato como Fármaco de Última Linha – Evidência Clínica	40
Conclusão	41
Conclusão global	42
Bibliografia	43
Anexos.....	53

Índice de Figuras

Figura 1 - Estrutura química da nistatina [6].....	6
Figura 2 - Interação da tirzepatida com os recetores GIP e GLP-1(figura adaptada de [43])	26
Figura 3 - Mecanismos de ação e fármacos antiepiléticos adaptada de [14]	36

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	12
Tabela 3 - Classificação do estado nutricional a partir do IMC, segundo a OMS	22

Índice de Anexos

Anexo 1 - Apresentação final da Suspensão de Nistatina	53
Anexo 2 - Terapêutica do paciente antes da reconciliação da medicação	53
Anexo 3 - Terapêutica após reconciliação da medicação	53
Anexo 4 – Folder realizado no âmbito da Atividade 1 da Secção B.....	55
Anexo 5 – Apresentação realizada no âmbito da Atividade 2 da Secção B	56
Anexo 6 – Exemplo de Relatório de Posologias para a Preparação Individualizada de Medicação	64
Anexo 7 - Programa STS e preparação de um tabuleiro exemplo para fármacos de baixa rotação	64
Anexo 8 - Suporte para verificação do rolo de alvéolos pelo farmacêutico	65
Anexo 9 - Exemplo de Comprovativo de Entrega de Produção da Preparação Individualizada de Medicação	65

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

ATP - Adenosina trifosfato;

AVC - Acidente vascular cerebral;

BHE - Barreira hematoencefálica;

cAMP - Adenosina monofosfato cíclica;

DAP - Doença arterial periférica;

DPP-IV - Enzima dipeptidil peptidase IV;

EAM - Enfarte agudo do miocárdio;

EMA - European Medicines Agency;

FPS - Fator de proteção solar;

GABA - Ácido gama-aminobutírico;

GIP - Polipéptido insulínico dependente de glicose;

GLP-1 - Péptido-1 semelhante ao glucagon;

IL-6 - Interleucina-6;

ILAE - International League Against Epilepsy;

IMC - Índice de Massa Corporal;

ITU - Infecção do trato urinário;

MC4R - Recetor 4-melanocortina;

MRPs - Proteínas associadas à resistência a fármacos;

NPY/AgRP - Neuropeptídeo Y / Péptido Agouti

OMS - Organização Mundial de Saúde;

Pgp - Glicoproteína-P;

PIM - Preparação individualizada da medicação;

PKA - Proteína-cinase A;

POMC/CART - Pro-opiomelanocortina / Transcrito regulado pela cocaína e anfetamina;

PVF - Preço de venda à farmácia;

PVP - Preço de venda ao público;

SNC - Sistema nervoso central;

TA - Tecido adiposo;

TAB - Tecido adiposo branco;

TAC - Tecido adiposo castanho;

TNF- α - Fator de necrose tumoral alfa;

UGT - uridina difosfato glucuronosiltransferase;

UV - Ultravioleta;

α -MSH - Hormona estimulante de α -melanócitos.

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 – Contextualização do estágio curricular

Durante o período que decorreu entre os dias 20 de janeiro e 20 de abril de 2025 realizei o meu estágio curricular em farmácia hospitalar no âmbito do programa ERASMUS+. Este realizou-se no Hospital Szent Margit Kórház, em Budapeste, na Hungria, no qual fui orientada e supervisionada pelo Dr. Tibor Tatrai. Após novas eleições, este abdicou do cargo de Chefe Farmacêutico da farmácia hospitalar e adquiriu funções como Diretor Médico Geral Adjunto do hospital em questão. Atualmente, a Chefe Farmacêutica é a Dra. Katalin Kucsera que teve também um papel importante na minha integração na equipa, bem como na orientação do meu estágio.

Este hospital, inaugurado a 31 de outubro de 1897, passou por diversas fases de expansão ao longo do período da sua existência, devido, principalmente à Primeira e Segunda guerra mundial. O edifício, como o conhecemos hoje, foi reinaugurado em 1981, quando ocorreu uma expansão dos serviços hospitalares, das especialidades médicas e do próprio complexo [1].

O hospital localizado na região de Óbuda, perto do centro da cidade, conta com 11 departamentos distintos, os quais são apoiados pela farmácia do mesmo. O horário de funcionamento da farmácia é das 7.30h até às 15.30h de segunda a sexta-feira e esta emprega 7 farmacêuticos, 8 técnicos de farmácia e 1 assistente administrativo [1]. Está organizada em 6 setores, sendo estes: o Armazém, o Laboratório de Preparação de Manipulados, o Laboratório de Preparação de Citotóxicos, a Farmácia Comunitária, a Farmácia Clínica e os Ensaio Clínicos nos quais os farmacêuticos prestam funções de forma rotativa.

A Hungria está a ultrapassar um período de instabilidade política e económica, para além disso é também um país que apresenta uma população com diversos problemas de saúde. Estes são, por exemplo, a obesidade e doenças cardiovasculares que estão associados ao estilo de vida praticado onde consta uma elevada taxa de consumo de bebidas alcoólicas e tabagismo [2]. Nestas áreas o farmacêutico pode atuar de forma ativa, por exemplo na área de farmácia clínica, promovendo a saúde e prevenindo a doença e auxiliando na escolha da terapêutica mais adequada para cada paciente.

2 – Cronograma e sua explicação

Tabela 1 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar

	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril
Farmácia clínica	x	x	x	x
Validação de prescrições médicas		x	x	x
Preparação magistral de fármacos	x	x	x	x
Preparação de fármacos citotóxicos			x	x
Ensaio clínico			x	x
Farmácia comunitária	x	x	x	x

Na **Tabela 1** encontram-se resumidas as atividades que foram realizadas ao longo do meu estágio no Hospital Szent Margit Kórház. Estas atividades encontram-se inseridas nos vários departamentos da farmácia onde, em alguns, realizei uma intervenção ativa e noutros uma função observacional.

Nas primeiras 3 linhas da tabela estão representadas as atividades onde a minha participação foi ativa e onde me foi permitido realizar diversas funções, entre elas a participação em farmácia clínica, a validação de prescrições médicas e a preparação magistral de fármacos, sendo que as duas primeiras estão intimamente relacionadas. Na área de preparação de fármacos citotóxicos, ensaios clínicos e farmácia comunitária a minha participação foi do âmbito observacional.

Farmácia Clínica

Na área de farmácia clínica, os farmacêuticos encontravam-se integrados com os médicos num programa informático interno, onde a informação dos pacientes estava disponível para ambos os profissionais. Entre estas informações encontravam-se: o motivo do internamento, a história clínica do doente e a medicação prescrita pelo médico do respetivo departamento, bem como a medicação habitual do doente, se existisse. Era também possível aceder às análises clínicas realizadas e aos valores obtidos. Todas estas informações permitem ao farmacêutico conhecer melhor o doente ajudando-o a tomar decisões relativamente à sua medicação. Como estagiária foi-me explicado como funcionava este sistema e onde poderia aceder às informações necessárias para posteriormente proceder à realização da reconciliação da medicação junto com o farmacêutico.

Para além disso, juntava-me diariamente ao farmacêutico responsável por cada departamento e deslocávamo-nos aos pisos para fazer a visita aos doentes. Aqui podíamos fazer questões ao paciente que nos permitissem perceber o estado deste e fazer, posteriormente, a otimização da sua medicação. Apesar de as visitas aos departamentos decorrerem em húngaro houve sempre disponibilidade por parte dos farmacêuticos para me elucidar sobre o que se estava a discutir com os pacientes.

Os departamentos que visitei com mais frequência durante a minha passagem do hospital foram o departamento de cardiologia, nefrologia-gastroenterologia, neurologia, cirurgia, medicina geral e a unidade de cuidados intensivos. Isto permitiu-me uma maior proximidade com o paciente bem como uma relação interdisciplinar com os outros profissionais o que se traduzia numa reconciliação da medicação mais sustentada.

Validação de Prescrições Médicas

A área da validação das prescrições médicas está proximamente relacionada com a farmácia clínica, como referido em cima. Aqui, após as visitas aos doentes, era realizada uma revisão das prescrições médicas avaliando os vários fármacos que estavam a ser utilizados e a sua adequação. Era também realizada a correção de erros que por vezes existiam, como por exemplo interações medicamentosas e terapias duplicadas ou erros na posologia. Por vezes também ocorria mudança ou associação de fármacos para gestão de efeitos adversos que os pacientes sentiam e que poderiam ser ajustados.

Preparação magistral de fármacos

O Hospital Szent Margit Kórház dispunha, dentro da farmácia hospitalar, de um laboratório equipado para a preparação de manipulados. Desde o início do meu estágio que me foi proposta a preparação de fármacos magistrais de vários tipos incluindo soluções, suspensões, pomadas e cremes.

Para realizar os manipulados eram seguidas as práticas descritas no *Formulaes Normales Editio VIII* e os registos eram feitos em papel num caderno de laboratório. Neste era descrito o nome da preparação realizada, o número da preparação, a data em que foi realizada, o lote da preparação, a quantidade preparada e algumas notas, caso fosse necessário. Tinha também um local para a assinatura de quem preparava e de quem validava a preparação. Tive a oportunidade de realizar várias preparações como por exemplo uma suspensão de nistatina, uma solução de glicerina, um creme hidrófilo como base para junção de outros fármacos, entre outras. Cada preparação era posteriormente identificada com um rótulo que incluía todas as informações mencionadas acima, para além destas o nome do hospital, se a preparação era de uso externo (rótulo de cor vermelha) ou interno (rótulo de cor azul) e também as condições de armazenamento.

Preparação de citotóxicos e Ensaio clínicos

Durante o meu período de estágio, apesar de em menor extensão, tive também a oportunidade de observar a preparação de fármacos citotóxicos. Este departamento está dividido em 2 salas principais. Uma das salas é uma antecâmara onde se encontrava o farmacêutico. Este fornecia as substâncias necessárias para a preparação dos citotóxicos e validava o processo a decorrer. Na outra sala encontrava-se uma câmara de fluxo laminar onde decorria a preparação dos fármacos pelo técnico de farmácia.

Para além disto era neste departamento que se monitorizavam os ensaios clínicos em curso no hospital. Foi-me explicado o protocolo de alguns ensaios clínicos e como se procedia à escolha dos participantes.

Farmácia comunitária

O hospital dispunha também de uma farmácia comunitária. Na Hungria é comum existir uma farmácia comunitária dentro do hospital como forma de facilitar o acesso à medicação após a alta hospitalar ou após episódios de urgência. Foi-me explicado como se procedia à dispensa de medicamentos e os vários planos de comparticipação que poderiam ser aplicados de utente para utente e que variavam de acordo com o estado clínico e perfil de cada paciente.

3 – Exemplos de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Suspensão de nistatina 30 mg/g para tratamento de candidíase oral

CONTEXTUALIZAÇÃO

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar tive a oportunidade de trabalhar diretamente na preparação de vários manipulados no laboratório do hospital. No decorrer desta experiência, deparei-me com a elevada demanda de pedidos de preparação de suspensão de nistatina. Considerando isto, decidi aprofundar a minha pesquisa sobre o porquê destes pedidos e o objetivo do uso desta suspensão.

No hospital Szent Margit existe, entre outros, um departamento de oncologia. Foi deste serviço que chegou a maior parte das solicitações desta preparação. É comum encontrar no departamento de oncologia pacientes imunossuprimidos devido aos vários tratamentos a que são submetidos. Isto acaba por ser um fator de suscetibilidade para o aparecimento de doenças oportunistas, como a infeção por *Candida spp.*, maioritariamente *Candida albicans*, causando candidíase oral [3]. Este fator favorece então a enorme requisição pela preparação de suspensão de nistatina à farmácia do hospital.

É importante referir que a nistatina, sob a forma farmacêutica de suspensão, não se encontra à venda no mercado húngaro, portanto esta é sempre preparada com base no *Formulae Normales Editio VIII*.

DESENVOLVIMENTO

A candidíase oral é uma infeção que afeta as mucosas da cavidade oral e é causada, essencialmente, pela levedura *Candida albicans*. Este patógeno encontra-se presente em mais de 80% dos casos. Apesar disto, esta levedura está presente também na microflora da mucosa oral da grande maioria dos indivíduos imunocompetentes, comportando-se como um microorganismo comensal. Nestes indivíduos, não causa doença, dado que o seu crescimento é controlado pelo

sistema imunitário do hospedeiro. Porém, como dito anteriormente, em casos de imunossupressão pode haver um crescimento exacerbado de *Candida albicans* que pode levar à colonização da mucosa oral de forma patogénica [4].

A *Candida albicans* é uma levedura que apresenta na sua constituição estrutural uma parede celular e uma membrana plasmática. Estas estruturas apresentam funções e composições distintas. A primeira é constituída por glucano, quitina e proteínas e tem como função a proteção da célula de condições adversas. Já a membrana celular é constituída por fosfolípidos, esteróis, principalmente, o ergosterol e proteínas, esta estrutura tem como função a comunicação com o meio externo [5].

A nistatina é um antibiótico macrolídeo poliénico com ação antifúngica [6]. Este altera a função da membrana citoplasmática, uma das estruturas constituintes da célula fúngica. Como já referido acima, nesta membrana está presente o ergosterol, um esterol característico das membranas dos fungos, ao qual a nistatina se vai ligar e complexar levando à formação de poros na estrutura referida. Esta ação interfere na permeabilidade e funções de transporte da membrana; para além disso, ocorre também o desequilíbrio de aminoácidos e outras moléculas que são indispensáveis para as funções e sobrevivência da levedura. Estas alterações vão culminar na lise da célula e consequentemente na sua morte [7][8].

A ligação da nistatina apresenta maior afinidade para o ergosterol do que para o colesterol (esterol humano), levando à diminuta ocorrência de efeitos secundários [8].

A suspensão de nistatina é usada como tratamento antifúngico tópico oral em casos de candidíase oral, nestes casos é realizado um enxaguamento da cavidade bucal com a suspensão em questão para que haja contacto do fármaco com as lesões da mucosa [9].

No Hospital Szent Margit, preparei então 50,0 g de Suspensão de Nistatina segundo a fórmula presente no *Formulae Normales Editio VIII* (FoNo VIII.) [10], que apresento a seguir:

Nistatina	1,5 g
Xarope simples FoNo VIII.	20,0 g
Hidroxietilcelulose	15,0 g
Solução conservante FoNoVIII.	0,5 g
Água purificada	q.b.p. 50,0 g

Inicialmente todos os constituintes foram pesados em balança semi-analítica e posteriormente ocorreu a sua homogeneização com recurso a almofariz e pilão de porcelana.

Após a manipulação, esta preparação foi armazenada num frasco âmbar. Isto deve-se ao facto de a molécula de nistatina apresentar várias ligações duplas [6], o que pode ser verificado na **Figura 1**, assim, esta apresenta fotossensibilidade, podendo ser degradada se exposta à luz.

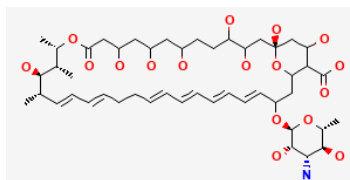


Figura 1 - Estrutura química da nistatina [6]

O frasco foi rotulado com o nome do hospital, a quantidade e lote da preparação, o prazo de validade, bem como a informação de que deve ser conservada no frio e agitada antes de utilizar, dado que se trata de uma suspensão. O aspeto final da formulação pode ser visto em anexo (Anexo 1).

CONCLUSÃO

A preparação de uma suspensão de nistatina revelou-se uma atividade de elevada pertinência no contexto de farmácia hospitalar. Esta formulação possibilitou colmatar a ausência de uma formulação comercial disponível no mercado húngaro. Permitiu, assim, que os pacientes tivessem acesso a este fármaco essencial para o tratamento da candidíase oral o que, de outra forma, não seria possível.

Esta atividade evidenciou a capacidade que a farmácia hospitalar tem em responder às necessidades terapêuticas dos doentes internados no hospital. Considero, por isso, que a manipulação de medicamentos continua a ser uma área importante que responde às necessidades mais específicas de medicação, aumentando a capacidade de adaptação e flexibilidade do hospital às dificuldades existentes no que à obtenção da medicação diz respeito.

Atividade 2 – Reconciliação da medicação de um doente com doença arterial periférica

CONTEXTUALIZAÇÃO

Ao longo do estágio acompanhei diariamente os farmacêuticos clínicos nas visitas aos departamentos. Como referido anteriormente, um dos departamentos onde decorriam essas visitas era o de cardiologia. Nessas visitas procedia-se várias vezes a ajustes da medicação dos pacientes internados.

Numa das rondas ao serviço de cardiologia surgiu um caso de um paciente que me chamou, em particular, à atenção. Este apresentava uma doença que é particularmente afetada pelos fatores de risco de elevada prevalência na Hungria, como o tabagismo, o consumo de álcool e a alimentação pouco saudável [2]. O doente apresentava **doença arterial periférica** e tinha sido submetido a uma **cirurgia à artéria femoral profunda** para remoção da placa aterosclerótica. Adquiriu, consequentemente, uma infeção na zona da incisão cirúrgica, apresentava-se febril e foi diagnosticado com **sépsis**. Para além disso, foi também diagnosticado com uma **úlceras gástrica**.

Considerando este quadro clínico, foi realizada a revisão da medicação e percebeu-se que, realmente, havia falhas a colmatar, tanto na terapêutica realizada no domicílio como na medicação prescrita no hospital. Assim realizei, com orientação do farmacêutico clínico de cardiologia, a reconciliação da medicação que descrevo a seguir.

DESENVOLVIMENTO

A reconciliação da medicação foi dividida em 3 abordagens: a estabilização da doença arterial periférica no pós-operatório, a resolução da infecção e o tratamento da úlcera gástrica. Na tabela presente em anexo (Anexo 2), apresento os fármacos em uso pelo doente no domicílio e na última linha o antibiótico prescrito pelo médico no diagnóstico da infecção.

Doença Arterial Periférica

A doença arterial periférica (DAP) consiste numa diminuição do diâmetro do lúmen ou bloqueio das artérias devido à acumulação de placas de gordura nas paredes das mesmas [21]. Esta doença pode ser controlada se a terapia for bem ajustada, prevenindo *outcomes* indesejados, como enfarte agudo do miocárdio (EAM) ou acidente vascular cerebral (AVC). Em pacientes com DAP é recomendado usar antiagregantes plaquetários, anti-hipertensores, antidislipidémicos e anticoagulantes [21][22].

O clopidogrel (agente antiagregante plaquetário) é de extrema importância para doentes com DAP, reduz a probabilidade de EAM, AVC e morte nestes pacientes [21].

Os agentes anti-hipertensores, como a furosemida, amlodipina, bisoprolol e ramipril, encontram-se indicados para o controlo da hipertensão em doentes com DAP e podem ser utilizados em combinação. A medicação anti-hipertensiva reduz eventos cardiovasculares [22].

Contudo, consultando a tabela em anexo (Anexo 2), podemos verificar que não se encontra presente um fármaco da classe dos antidislipidémicos nem um anticoagulante, necessários para o controlo da DAP. Assim, a sugestão dada para a alteração da terapia foi a introdução de fármacos das classes em falta. Foi então introduzido o ácido acetilsalicílico 100 mg (antiagregante), a sulodexida 250 LSU (anticoagulante) e a atorvastatina 40 mg (antidislipidémico).

As estatinas devem ser usadas em todos os pacientes com DAP e a sua utilização mostrou, tal como com o clopidogrel, uma redução de eventos cardiovasculares e da mortalidade [21][22].

A terapia anticoagulante, para além de ser de extrema importância em doentes com DAP, é também essencial em doentes pós-cirúrgicos. A dupla terapia antiagregante (clopidogrel em combinação com ácido acetilsalicílico) é recomendada até 1 mês após eventos cirúrgicos em doentes com DAP para prevenção de eventos isquémicos dos membros inferiores [22]. No caso do nosso paciente, que apresenta pouca mobilidade e um tempo prolongado no leito foi também

pertinente a introdução da sulodexida, que é indicada para o tratamento de patologias vasculares, como a DAP, e para prevenção de eventos trombóticos e embolizações [23].

Com a introdução destes fármacos o doente vai beneficiar de um melhor controlo da DAP com menor risco de complicações posteriores.

Infeção do local cirúrgico

Quanto à infeção no local da cirurgia foi prescrito pelo médico o antibiótico piperacilina + tazobactam, um antibiótico da classe das penicilinas associado a um inibidor das β -lactamases. [20] Porém, após manutenção do estado do paciente, foi avaliada a alteração do antibiótico. Foi então selecionado, de forma empírica, o meropenem, um antibiótico da classe dos carbapenemos. O meropenem é utilizado em infeções complicadas da pele e dos tecidos moles e apresenta um espetro de ação mais alargado do que a piperacilina + tazobactam [24][25].

Úlcera gástrica

Durante a permanência do doente no serviço de cardiologia foi-lhe também diagnosticada uma úlcera gástrica. Pensa-se que esta tem origem na elevada carga de fármacos que o doente utiliza. Até ao momento da reconciliação da medicação não tinha sido prescrito nenhum fármaco para a resolução da úlcera ao paciente. O tratamento das úlceras gástricas geralmente envolve a utilização de um fármaco inibidor da bomba de prótons. [26] Assim, dada a sua condição, foi inserido na terapia do doente o pantoprazol 40 mg. Este fármaco foi prescrito 2 vezes por dia, uma toma em jejum para proteção da mucosa gástrica e uma toma ao fim do dia. Esta posologia é indicada no tratamento de úlceras gástricas e deve ser feita durante 4 semanas [26][27].

Em anexo (Anexo 3) encontra-se um resumo dos fármacos introduzidos na terapêutica do paciente.

CONCLUSÃO

A atividade de reconciliação da medicação apresenta inúmeras vantagens em contexto hospitalar. Realizar esta revisão à medicação dos doentes permite-nos identificar erros como omissão de medicamentos, duplicação de fármacos, doses erradas e interações medicamentosas, e corrigi-los. Ao fazer isto estamos a aumentar a segurança do doente e a evitar efeitos adversos indesejáveis.

Para além disso, a farmácia clínica possibilita aos farmacêuticos um contacto mais próximo com o doente e uma melhoria nos cuidados de saúde. Permite também um trabalho interdisciplinar com as outras áreas da saúde, como médicos e enfermeiros. Assim, a implementação da farmácia clínica com a reconciliação de medicação contribui para decisões clínicas mais seguras e eficazes.

Atividade 3 – Seleção de Antibiótico para Infecção do Trato Urinário Nosocomial

CONTEXTUALIZAÇÃO

As infecções nosocomiais são um tema desafiante para os profissionais de saúde. São infecções normalmente difíceis de erradicar dado que são causadas, muitas vezes, por bactérias resistentes aos antimicrobianos. Uma das infecções adquiridas a nível hospitalar mais comum é a infecção do trato urinário (ITU) [30].

Durante o meu estágio no Szent Margit Kórház a farmácia foi informada de um caso de uma paciente que apresentava infecção do trato urinário inferior nosocomial. A doente era do **sexo feminino** e encontrava-se internada no serviço de cirurgia **há 4 dias**. Apresentava um **cateter vesical** que foi colocado para monitorização do débito urinário e retirado 48h após cirurgia. Referiram também que a paciente apresentava **disúria, urgência urinária e dor à palpação suprapúbica**. Para além disso, o exame visual da urina apresentava **coloração escura e turvação** e o exame através de tira reagente apresentava **leucocitúria e nitritos positivos**. Todos estes são sinais e sintomas de infecção do trato urinário [31].

Foi-me então pedido que realizasse uma pesquisa sobre qual seria a escolha do antibiótico mais adequado para erradicar uma infecção do trato urinário adquirida a nível hospitalar e associada à colocação de cateter vesical.

DESENVOLVIMENTO

Uma ITU é uma infecção que pode ocorrer em qualquer local do trato urinário e pode ser classificada em ITU localizada ou sistémica [32]. Esta classificação baseia-se nos tipos de sintomas associados a cada um dos tipos de ITU e vai orientar a escolha da terapia e as abordagens a serem utilizadas para o tratamento.

Numa ITU localizada, os sintomas incluem, por exemplo, disúria, urgência urinária e polaciúria. Já numa ITU sistémica, podem existir febre, arrepios, hipotensão e sintomas locais associados, como na pielonefrite ou outras ITU sistémicas [32].

Ao abordar ITU devem ser sempre considerados os fatores de risco associados, estes incluem: presença de anormalidades no trato urinário, a presença de cateteres vesicais, tratamento prévio com antibióticos, diabetes mellitus, entre outros. Estes fatores de risco aumentam a probabilidade de ITU e podem interferir na escolha do tratamento mais adequado [32].

Dada a presença do cateter vesical nos dois dias anteriores ao diagnóstico, é de elevada probabilidade que a ITU esteja associada à colocação do cateter [33]. Para além disso, considerando os sintomas da paciente a ITU é localizada.

O patógeno mais frequentemente isolado do trato urinário de doentes com cateter vesical é *Escherichia coli*. No entanto, outros podem estar presentes, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* e *Enterococcus spp.* [33].

Escolha do antibiótico

Dado que os resultados da urocultura não se encontravam disponíveis, a escolha do antibiótico foi feita de forma empírica.

Tive como base as *guidelines* da *European Association of Urology* (EAU) sobre infecções urológicas para a escolha do antibiótico mais adequado. Deste modo, segundo as *guidelines*, as infecções sintomáticas associadas a cateteres devem ser tratadas de acordo com o tipo de apresentação clínica: como ITU localizadas ou sistêmica [32]. Considerando as características abordadas acima, a infecção foi tratada como uma ITU localizada, mais especificamente uma cistite.

Considerando isto, as escolhas de primeira linha para o tratamento seriam [32]:

- Fosfomicina trometamol – 3 g em dose única;
- Pivmecilinam – 400 mg três vezes ao dia, durante 3 a 5 dias;
- Nitrofurantoína monohidratada – 100 mg duas vezes ao dia durante 5 dias;

O antibiótico **fosfomicina trometamol** foi a minha sugestão final para terapia da paciente. Esta escolha foi baseada na eficácia já provada da fosfomicina em ITU localizadas, bem como na praticidade do tratamento e facilidade de adesão ao mesmo, já que só é necessária uma toma. Para além disso, a fosfomicina apresenta bom perfil de segurança e baixa incidência de efeitos adversos quando comparada, por exemplo, com a nitrofurantoína [34].

Como referido anteriormente, a escolha deste antibiótico foi feita de forma empírica. Assim sendo, após os resultados da urocultura, esta escolha deve ser reavaliada e, caso necessário, optar pelo uso de outro antibiótico mais adequado.

CONCLUSÃO

Esta atividade permitiu-me aprofundar os meus conhecimentos sobre ITU e aplicá-los a um caso clínico real. Para além disso, permitiu-me compreender como escolher o antibiótico mais adequado dependendo do contexto clínico da situação, analisando as várias condicionantes da doença e as várias opções terapêuticas existentes.

Este é um tema pertinente, dada a elevada taxa de ITU nosocomiais, que podem levar a impactos na morbilidade do doente. Considerando isto, é importante saber atuar de forma eficaz, adequada e eficiente para erradicar estas infecções prevenindo o desenvolvimento de resistências aos antibióticos.

Por fim, considero relevante abordar o papel importante que o farmacêutico desempenha na orientação da escolha terapêutica mais adequada especialmente quando ainda não estão disponíveis os resultados microbiológicos, permitindo assim uma intervenção segura e eficaz.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu entre os dias 28 de abril de 2025 e 5 de agosto de 2025, na Farmácia Bem Saúde. Neste período, fui orientada pela Diretora Técnica da respetiva farmácia, a Dra. Eugénia Baptista. A Dra. Eugénia desempenhou um papel essencial na minha integração na farmácia bem como com a restante equipa.

A Farmácia Bem Saúde encontra-se localizada na zona central de Bragança, uma cidade com uma baixa densidade populacional e elevadas áreas rurais. Bragança apresenta uma população envelhecida e uma baixa taxa de natalidade [35], isto reflete-se nos utentes que frequentam a farmácia, sendo que a sua maior parte são idosos polimedicados. A farmácia utiliza o SiFarma como sistema informático e dispõe de um robô de dispensa de medicação BD Rowa Smart; está aberta de segunda-feira a sexta-feira das 8.30h até às 20.00h e aos sábados das 8.30h às 13.00h, por vezes faz horário de 24h.

A equipa no meu local de estágio era constituída por 4 farmacêuticas, sendo que uma apresenta funções de diretora técnica, 6 técnicas de farmácia, 1 nutricionista, 1 enfermeira e 1 podóloga. Todos os membros da farmácia estão envolvidos no atendimento ao público, porém apenas uma das técnicas está responsável pela receção e de encomendas, e outra, pelas campanhas promocionais de produtos e gestão de redes sociais.

Estão, também, disponíveis diversos serviços para os utentes, tais como: Preparação Individualizada da Medicação (PIM), entregas ao domicílio, consultas de nutrição, serviços de enfermagem, medição da pressão arterial, determinação de parâmetros bioquímicos, administração de injetáveis e vacinas, consultas de podologia, aconselhamento de dermocosmética, entre outros. Esta elevada disponibilidade de serviços permitiu-me percorrer as várias áreas disponíveis em farmácia comunitária e adquirir conhecimentos variados de todas elas.

2 – Cronograma e sua explicação

Tabela 2 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária

	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e armazenamento de encomendas	x	x	x	x	x
Reposição de lineares	x	x	x	x	x
Controlos de stock e gestão de validade	x	x			
Observação de atendimentos	x	x	x		
Atendimento ao balcão com supervisão			x		
Atendimento ao balcão autónomo				x	x
Dispensa de medicamentos psicotrópicos			x	x	x
Gestão de reservas e encomendas			x	x	x
Participação em formações internas no âmbito da farmácia comunitária		x	x	x	x
Formação Interna – Atividade 2				x	
Preparação Individualizada da Medicação				x	x

Na **Tabela 2** estão presentes as atividades que realizei ao longo do meu estágio na Farmácia Bem Saúde.

No início do estágio comecei por aprender como era realizado o processo de receção de encomendas diárias, tanto de forma manual como de forma instantânea. Este processo permitiu-me ter o primeiro contacto com a maior parte da medicação que era dispensada na farmácia e permitiu também familiarizar-me com o sistema SiFarma, na área de encomendas. Para além disso, na receção de encomendas, tive também a oportunidade de calcular o preço de venda ao público (PVP) a partir do preço de venda à farmácia (PVF), dos produtos de venda livre. Com isto, consegui ter uma melhor noção dos produtos deste tipo que existiam para venda.

Após a receção de encomendas era realizado o armazenamento dos produtos. A farmácia dispõe de um armazém e de um robô. A maior parte dos medicamentos são armazenados no robô, isto facilita a gestão dos stocks, prazos de validade e uma dispensa de medicação mais rápida e segura. Os produtos que não eram armazenados no robô eram colocados no armazém ou repostos nos lineares de forma que fossem dispensados primeiro os produtos que tinham menor prazo de validade, ou seja, era aplicado o método *First Expired, First Out*.

Na farmácia Bem Saúde as encomendas diárias são efetuadas utilizando o Sistema automático BestOrder da distribuidora OCP, este sistema permite uma melhor gestão dos stocks dado que fornece diariamente à farmácia os produtos que foram dispensados no dia e os que têm uma saída mais frequente na farmácia, mantendo assim sempre os stocks mais adequados e

evitando a rutura de medicamentos. Este sistema apresenta a vantagem de realizar as duas encomendas diárias automaticamente.

A gestão das validades é feita mensalmente. Nos produtos presentes no robô este processo é facilitado dado que é possível verificar as validades dos produtos no sistema operativo do mesmo. Quanto aos produtos fora do robô, este processo é realizado manualmente. Inicialmente, imprime-se uma lista com todos os medicamentos os quais a validade expira dentro de 3 meses e verificam-se um a um, sendo colocados de parte.

Durante todo o meu estágio tive contacto com o atendimento ao público, porém de maneiras diferentes. Nos primeiros meses, observei diversos atendimentos, isto permitiu-me perceber como era realizado o aconselhamento farmacêutico e também analisar como era realizada a comunicação verbal com o utente. Para além disso, foi o meu primeiro contacto com a área de atendimento do sistema SiFarma. Em junho, realizei o meu primeiro atendimento com supervisão, este método foi benéfico já que tive a oportunidade de colocar questões que me surgiam ao longo do atendimento bem como tirar dúvidas relativamente ao sistema. O atendimento autónomo foi iniciado em julho, onde houve um maior contacto com a dispensa de medicação tanto com recurso a prescrições manuais como eletrónicas. A dispensa de prescrições manuais possibilitou-me a aprendizagem dos vários planos e regimes de saúde existentes. Realizei também os meus primeiros aconselhamentos farmacêuticos de medicamentos de venda livre em casos de situações clínicas ligeiras. Durante os atendimentos realizei também várias reservas de medicação e encomendas instantâneas aos fornecedores de modo a facilitar o acesso à medicação aos utentes. Por vezes surgiam situações de dispensa de medicamentos da classe dos estupefacientes ou psicotrópicos o que requeria no final do atendimento uma contagem física do stock do medicamento que tinha sido dispensado, isto permitia uma maior segurança e controlo na dispensa deste tipo de medicamentos.

Durante o estágio tive a oportunidade de participar em várias formações internas, discriminadas no Anexo 3, de diversas marcas que se encontravam disponíveis na farmácia. Para além disso, propus fazer uma formação interna aos profissionais da farmácia sobre a Tirzepatida – Mounjaro® que irá constar na Atividade 2 da secção B do meu relatório de estágio.

Na Farmácia Bem Saúde também está disponível o serviço de PIM. Este é um serviço onde também participei de forma ativa. Aqui preparei as terapias de vários utentes e verifiquei também a medicação já preparada em rolo. Vou abordar a PIM de uma forma mais pormenorizada à frente no meu relatório dado que fará parte da Atividade 3.

3 – Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1 – Fotoproteção e Cuidados Pós-solares

CONTEXTUALIZAÇÃO

No meu estágio em farmácia comunitária, mais especificamente no fim do mês de junho, decorreu uma vaga de calor. Este acontecimento teve impacto nos utentes e nas necessidades dos mesmos quando se dirigiam à farmácia. Foi perceptível um aumento significativo nos utentes que chegavam com queimaduras solares causadas por uma exposição desprotegida ao sol. Foi sentida então uma elevada procura por aconselhamento farmacêutico quanto à escolha de qual seria o protetor solar mais indicado e também quais os cuidados a ter após a queimadura solar para aliviar os sintomas associados.

Perante isto, decidi aprofundar os meus conhecimentos em fotoproteção e cuidados pós-solares para proporcionar um melhor aconselhamento farmacêutico aos utentes neste tipo de cenários, e sensibilizar a população para os riscos da exposição solar sem proteção. Para complementar o aconselhamento farmacêutico surgiu a oportunidade de realizar um *folder* informativo (Anexo 4) sobre este tema que ficou à disposição dos utentes nos balcões da farmácia e que também foi distribuído durante um rastreio ao cancro da pele realizado pela Liga Portuguesa Contra o Cancro em parceria com a Farmácia Bem Saúde.

DESENVOLVIMENTO

A pele constitui a primeira defesa contra os vários agentes agressores externos ao nosso corpo [36]. Neste caso concreto, a pele vai funcionar como a primeira barreira à radiação solar. Apesar disto, a nossa pele não nos protege completamente contra esta agressão proveniente do sol. Assim, são necessários cuidados adicionais que a tornam mais resistente aos danos provocados pela radiação solar.

A radiação solar é constituída por um largo espetro de radiações, do qual fazem parte a radiação visível, a radiação infravermelha e a radiação ultravioleta (UV).

A radiação UV em baixas quantidades é necessária e é utilizada pelo nosso organismo para a produção de vitamina D [37]. Por outro lado, a radiação UV está classificada como carcinogénica já que tem propriedades mutagénicas bem como capacidade de causar outro tipo de danos [37][38]. Este tipo de radiação pode ser dividido em 3 tipos consoante o seu comprimento de onda: UVA (320–400 nm), UVB (280–320 nm) e UVC (100–280 nm) [37].

O dano causado pela radiação UV é proporcional à exposição a esta radiação. Estes podem ser danos agudos ou que se prolongam no tempo. Os agudos manifestam-se rapidamente e são, por exemplo, eritema, vesículas/flictenas, dor e prurido. Os danos crónicos manifestam-se de forma mais prolongada no tempo e consistem na desregulação do sistema imunitário, envelhecimento

celular, desenvolvimento de melanoma e desenvolvimento de carcinoma das células basais e das células escamosas [37][39]. A consequência mais comum da exposição solar é o eritema solar, mais conhecido como queimadura solar.

As consequências abordadas anteriormente podem ser evitadas com o uso de uma fotoproteção adequada, que inclui o uso de protetor solar, roupa adequada, óculos de sol entre outros [38]. Todos estes cuidados foram abordados no folder disponibilizado à população na farmácia, que se encontra em anexo (Anexo 4).

Fotoproteção

Para a escolha do protetor solar mais correto devem ter sido em conta os seguintes fatores: o **fator de proteção solar** (FPS), o **fototipo** do indivíduo em causa, o **tipo de filtro solar**, **grupos de risco e situações específicas**.

O FPS é um índice quantitativo universal de proteção contra queimaduras solares causadas pelos raios UVB [40]. Dado que o FPS protege apenas contra raios UVB, deve ter sido em conta, na escolha de um protetor solar adequado, se este também apresenta filtros solares contra radiações UVA. Ambas as radiações são passíveis de causar danos cutâneos.

O fototipo da pele pode ser caracterizado de uma forma prática utilizando a classificação de Fitzpatrick. Os fototipos estão classificados de I a VI, sendo que o fototipo I caracteriza um indivíduo que é mais suscetível a eritema solar, já que apresenta uma pele mais clara; o fototipo VI abrange indivíduos que têm uma pele escura e que raramente sofrem queimaduras solares [40]. Para além disso, fototipos mais altos têm uma maior capacidade de bronzear, e uma melhor adaptação à exposição à radiação UV, comparados com fotótipos mais baixos [37]. Considerando esta classificação, é possível escolher um protetor solar mais adequado para cada fototipo, sendo que o FPS deve ser mais alto quando o fototipo é inferior, para ser possível uma proteção mais elevada contra a radiação UV. A proteção solar diária é igualmente importante para os vários fototipos, dado que todos são suscetíveis em diferentes graus ao dano pela radiação UVA e UVB.

O protetor solar apresenta filtros físicos ou químicos que refletem e dispersam ou absorvem a radiação UV, respetivamente [39]. O protetor solar deve ser aplicado em quantidade suficiente para garantir o FPS rotulado, ou seja, garantir uma concentração de 2 mg/cm² [40]. Isto, em termos práticos, pode ser conseguido seguindo a “regra da colher de chá” (onde uma colher de chá é a quantidade recomendada para a aplicação no rosto) ou com a reaplicação de hora a hora, garantindo a aplicação uniforme [40]. Outras dicas de fotoproteção foram dadas ao utente e encontram-se expostas no folder em anexo (Anexo 4).

Para além disso, é necessário avaliar a escolha de um protetor solar individualmente, dado que cada utente pode ter características específicas que necessitem de outro tipo de cuidados como por exemplo doenças de pele, pele sensível e alergias a determinados componentes.

Adicionalmente, idosos, crianças, grávidas e indivíduos com história de cancro da pele podem necessitar de cuidados redobrados e de uma proteção UV mais elevada.

Cuidados pós-solares

Quanto aos cuidados a ter após a exposição ao sol, caso ocorra eritema solar, deve ser evitada a nova exposição solar para não aumentar o dano causado à pele. Importa referir que para o tratamento das queimaduras solares é aconselhável a aplicação de compressas frias sobre a área afetada, bem como a utilização de gel ou loção aloé vera para hidratação cutânea e alívio do desconforto. Deve ser aconselhada ao utente uma boa hidratação, fornecida pela ingestão de água, durante a recuperação da queimadura para evitar a desidratação. Se necessário, podem ser aconselhados anti-inflamatórios não esteroides não sujeitos a receita médica para o alívio da dor, dado que o eritema solar consiste numa reação inflamatória da pele causada pela exposição aos raios UV [41].

CONCLUSÃO

A fotoproteção, apesar de ser um tema bastante abordado atualmente, continua a ser uma questão que suscita diversas dúvidas aos utentes na farmácia. Assim, tomar iniciativas para sensibilizar e informar a população quanto a este tema é importante. Consegue-se, assim, aumentar a consciência dos riscos e promover uma exposição solar mais segura. É possível também aumentar a literacia em saúde da população prevenindo comportamentos de risco e evitando possíveis patologias associadas com uma exposição nociva à radiação UV.

Atividade 2 – Tirzepatida: inovação terapêutica e o papel do farmacêutico na orientação ao utente

CONTEXTUALIZAÇÃO

A tirzepatida, de nome comercial Mounjaro®, é um fármaco inovador, com um mecanismo de ação distinto dos previamente existentes e que foi aprovado recentemente em Portugal. Torna-se, assim, relevante que as suas características sejam conhecidas para permitir um melhor aconselhamento aos utentes que muitas vezes chegam com dúvidas relativamente à utilização do fármaco. A escolha deste tema baseou-se no facto de que desde o início do meu estágio percebi uma crescente demanda na dispensa da tirzepatida.

Para desenvolver esta atividade decidi realizar uma formação interna aos colaboradores da farmácia, para a qual fiz uma apresentação que se encontra em anexo (Anexo 5).

DESENVOLVIMENTO

Ao consultar o Infarmed e a *European Medicines Agency* (EMA) pude verificar que o ano de introdução no mercado da tirzepatida foi 2022 [42]. Este fármaco, sujeito a receita médica, foi aprovado com o objetivo de ser um novo tratamento para a diabetes tipo 2 e a obesidade [42]. Apesar disto, a Mounjaro® é um medicamento que ainda não é comparticipado pelo Serviço Nacional de Saúde.

O mecanismo de ação inovador deste fármaco consiste numa ação dupla. A tirzepatida é agonista dos recetores GIP (Polipéptido insulínico dependente de glucose) e agonista dos recetores GLP-1 (Polipéptido-1 semelhante ao glucagon) [42][43]. Isto faz com que este fármaco seja distinto de outros já existentes no mercado, já que os fármacos semelhantes apenas são agonistas do recetor GLP-1, como por exemplo o semaglutido [44].

O uso da tirzepatida mostra também resultados positivos, entre os quais, um melhor controlo glicémico, uma melhor regulação do apetite, redução do peso corporal e uma melhor regulação do metabolismo energético [42][45].

Assuntos como a posologia, o modo de administração e reações adversas são exemplos de questões que mais frequentemente surgiam ao balcão da farmácia. É importante compreender e saber dar resposta a estas questões de forma a proporcionar um melhor aconselhamento ao utente.

Foi importante abordar, então, assuntos como a posologia, o modo de administração e reações adversas. A tirzepatida é aplicada 1 vez por semana, sendo que a dose vai sofrendo incrementos, para isto ocorrer é necessário que o utente utilize a mesma dose durante pelo menos 4 semanas de tratamento. Inicia-se pela dose mais baixa de 2,5 mg por semana e ocorrem aumentos de 2,5 mg [42]. As doses de manutenção são 5 mg, 10 mg e 15 mg [42][45].

Durante a dispensa de tirzepatida deve ser feito o ensino ao utente do uso da caneta pré-cheia para que ocorra uma administração correta e eficaz. A administração é subcutânea e devem ser referidos os locais onde pode ser realizada a administração: abdómen, coxa ou parte superior do braço, e que deve ser feita a aplicação alternada nestes locais [42]. Caso o utente coadministre insulina, deve ser indicado a aplicá-la numa zona diferente na qual administra a tirzepatida.

Outra dúvida muito frequente é quando ocorrem esquecimentos da dose semanal, nestes casos esta deve ser administrada o mais rapidamente possível, caso não tenham passado mais de 4 dias do dia da administração [42].

A conservação da caneta pré-cheia deve ser feita no frigorífico (2°C – 8°C) e após a 1.ª utilização conservar fora do frigorífico a <30°C até 30 dias [42], deste modo é possível garantir a integridade da preparação e a segurança e eficácia da tirzepatida.

Por fim, a comunicação ao utente das reações adversas mais comuns é importante, isto vai permitir uma melhor adesão ao tratamento. As reações adversas mais comuns são de natureza gastrointestinal, nas quais se incluem: náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e obstipação [42][46]. Estas reações são mais frequentes no início do tratamento e no processo de titulação da dose [42]. Nesta área o farmacêutico pode ter uma intervenção ativa, estando atento a sinais e sintomas referidos pelo utente e orientá-lo. Isto pode ser feito através de intervenções: não farmacológicas, como por exemplo aconselhar refeições menos pesadas e evitar alimentos gordurosos, no caso de diarreia incentivar a ingestão de líquidos, entre outros; intervenções farmacológicas (com medicamentos não sujeitos a receita médica) ou, se necessário, aconselhar o utente a pedir reavaliação médica. Referir que os efeitos adversos são transitórios e que diminuem ao longo do tempo também permite que o utente não interrompa o tratamento, promovendo a adesão [42].

CONCLUSÃO

A diabetes tipo 2 e a obesidade são doenças frequentes na população. Sendo assim, a tirzepatida, com a sua nova abordagem para o controlo da obesidade e da diabetes tipo 2, levou ao aumento da prescrição e procura por este fármaco. Assim, a farmácia comunitária tem o papel de esclarecer e orientar o utente, já que nesta se encontram os profissionais de saúde mais próximos da população. Comunicar ao utente como proceder ao uso correto e de forma segura deste fármaco contribui para uma maior eficácia e adesão ao tratamento.

Com isto, esta formação permitiu que os colaboradores da farmácia prestem um aconselhamento mais sustentado ao utente e reforça que é necessário, dado ser um medicamento recente, que haja uma atualização da equipa sobre as novidades relativas ao mesmo.

Atividade 3 – Preparação Individualizada de Medicação num Utente Polimedicado

CONTEXTUALIZAÇÃO

No decorrer do meu estágio em farmácia comunitária foi possível verificar que uma grande parte dos utentes que se deslocavam à farmácia eram idosos e polimedicados (normalmente cinco ou mais medicamentos [47]), que estão sob terapêutica crónica. Isto requer um cuidado acrescido com a gestão da medicação de modo a evitar erros e a conseguir uma boa adesão [48]. Por vezes, este tipo de utentes omite tomas de medicação e sentem dificuldades em identificar qual é o medicamento correto a tomar no horário indicado pelo médico. Para além disso, os utentes polimedicados têm maior probabilidade de ocorrência de efeitos adversos e de interações medicamentosas [47][49].

Assim, dado que a farmácia onde estagiei dispõe do serviço de Preparação Individualizada de Medicação (PIM), considerei adequado sugerir aos utentes, que tinham estas dificuldades, o

serviço falado anteriormente. Utilizei, assim, o exemplo de um utente polimedicado para realizar esta atividade.

DESENVOLVIMENTO

A PIM é “o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos, [...] selado de forma estanque na farmácia e descartado após a sua utilização” [50].

Para a adesão de um utente ao serviço de PIM é necessário proceder à avaliação da aplicabilidade do mesmo e da sua terapêutica. Ou seja, a PIM destina-se a utentes que tenham dificuldades na gestão e uso dos medicamentos que lhes foram prescritos, que apresentem limitações físicas ou cognitivas ligeiras, que apresentem uma não adesão à terapêutica não intencional ou que tenham um regime terapêutico complexo, entre outros [50]. Para além disso, a terapêutica do utente deve consistir maioritariamente em formas farmacêuticas unitárias sólidas e que mantenham a estabilidade no dispositivo de armazenamento até ao momento da toma, para que estas sejam passíveis de incluir na PIM [50][51].

Após isto, deve ser assinada, pelo utente, uma Minuta de Declaração de Consentimento Informado para finalizar o processo de adesão ao serviço de PIM.

A seguir ao protocolo de avaliação da aplicabilidade do utente para adesão ao serviço inicia-se o processo de produção da PIM. Inicialmente, é necessário fazer a validação do Relatório de Posologias, no programa *OnCube*, um exemplo deste encontra-se em anexo (Anexo 6). Neste relatório estão presentes todos os fármacos passíveis de fazer parte da PIM e que foram prescritos ao utente, bem como a data de início da prescrição e o momento do dia para a administração. Para ocorrer a validação, não podem existir duplicações de medicação, discrepâncias medicamentosas, doses ou posologias incorretas e interações medicamentosas maiores [50], sempre que haja adição de uma nova medicação esta validação deve ser feita novamente. Deve ser também conferido o stock do paciente antes de começar a produção.

A produção, neste caso, é feita em PIM automática, sendo que esta se divide em duas partes. Quando o paciente dispõe na sua prescrição medicamentos de alta rotação na farmácia estes encontram-se em canisters que permitem introduzir automaticamente os medicamentos na PIM. Caso contrário, ou seja, quando se trata de medicamentos de baixa rotação ou comprimidos que necessitem de ser divididos, estes são introduzidos na PIM através de um sistema de tabuleiros associado ao programa *STS* (Anexo 7). Neste caso, antes da medicação ser colocada no tabuleiro passa por um processo de verificação do código datamatrix com confirmação do lote e data de validade, isto permite uma dupla verificação e uma maior segurança na preparação do tabuleiro. A produção é feita em alvéolos em fita, selados com inscrição do nome do utente, dia e momento da

toma, quantidades dos medicamentos embalados, nome, dose, tipo de medicamento e detalhes do medicamento (cor, forma, lote, e data de validade) (Anexo 8), estes alvéolos vão ser colocados numa caixa de dispensa [49][50].

Após a produção, é feita a verificação da PIM. A verificação é realizada pelo farmacêutico que verifica cada alvéolo e assegura-se de que os medicamentos se encontram em conformidade com o prescrito e com o Relatório de Posologias. Em caso de identificação de um erro, este deve ser corrigido e identificado, para não pôr em causa o esquema posológico do utente.

Por fim, é impresso um Comprovativo de Entrega de Produção (Anexo 9) que deve ser assinado pelo utente no ato da recolha. Neste mesmo momento deve ser explicado ao utente como proceder à utilização do sistema de PIM para assegurar a correta utilização do sistema de dispensa da medicação [48][50].

CONCLUSÃO

Conseguí constatar que a adesão à PIM facilitou a gestão da medicação e tem um impacto positivo na vida do utente. Ao permitir uma maior organização da medicação, promove consequentemente uma maior autonomia do utilizador da PIM na toma da medicação. É possível verificar que a utilização deste serviço permite tanto uma melhor adesão à terapêutica por parte dos utentes como também promove uma administração da medicação mais segura [49][50].

Por fim, outra vantagem da PIM, consiste na proximidade do farmacêutico ao utente permitindo assim um acompanhamento continuo da terapêutica do mesmo, bem como de possíveis efeitos adversos, ou erros/interações na medicação que possam surgir ao longo do tempo, como por exemplo na inserção de novos fármacos na terapêutica.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Comparação da Tirzepatida com Outros Fármacos no Tratamento da Obesidade

Contextualização

Em Portugal, quase 16% da população adulta tem um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m² (obesidade), tornando Portugal o 17.º país da União Europeia com a maior percentagem de casos de obesidade [52]. Nos últimos tempos, tem-se verificado um aumento na procura de soluções farmacológicas para o tratamento desta doença que apresenta uma fisiopatologia complexa. Têm surgido, igualmente, novas abordagens terapêuticas para o tratamento da obesidade.

Sendo assim, considereei pertinente abordar a tirzepatida, recentemente aprovada para o controlo de peso, e compará-la com outros fármacos usados neste contexto.

A Obesidade

Inicialmente, existia o preconceito de que a obesidade era simplesmente uma consequência de hábitos de vida pouco saudáveis, onde existia um desequilíbrio no consumo energético (um maior consumo calórico frente a um menor gasto energético). Com o avanço do desenvolvimento científico, percebeu-se que a obesidade envolve não só fatores comportamentais como também genéticos, metabólicos e epigenéticos [53].

A Obesity Medicine Association definiu obesidade como “uma doença neurocomportamental crónica, progressiva, recidivante e multifatorial na qual ocorre um aumento da gordura corporal que promove a disfunção do tecido adiposo, esta disfunção resulta em consequências adversas de cariz metabólico, biomecânico e psicossocial para a saúde” [54].

Na prática, para o diagnóstico da obesidade, é frequentemente utilizado o IMC, onde é dividido o peso pelo quadrado da estatura ($IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Altura}^2 \text{ (m)}^2$) [55]. Consultando os valores de referência da Organização Mundial de Saúde (OMS) (tabela 3), é possível classificar o estado nutricional em causa segundo o valor de IMC obtido [56]. Consegue-se verificar na tabela que um indivíduo com um $IMC \geq 25,0 \text{ kg/m}^2$ e $\leq 29,9 \text{ kg/m}^2$ encontra-se em excesso de peso e que um $IMC \geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ é classificado como obesidade.

Tabela 3 - Classificação do estado nutricional a partir do IMC, segundo a OMS

IMC (Kg/m ²)	Classificação
< 18,5	Baixo Peso
18,5 – 24,9	Peso Normal
25,0 – 29,9	Excesso de Peso
30,0 – 34,9	Obesidade Grau I
35,0 – 39,9	Obesidade Grau II
> 40	Obesidade Grau III

Fisiopatologia da Obesidade

Para permitir uma melhor compreensão da obesidade torna-se essencial perceber os principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes a esta doença, os quais são descritos a seguir.

O Desequilíbrio Energético

Para ocorrer uma homeostasia energética é necessário que exista um equilíbrio entre três componentes: a energia consumida, a energia gasta e a energia armazenada [57]. Quando estes componentes se encontram em desequilíbrio ocorre um acumular de energia que não é gasta e que é armazenada no organismo na forma de depósitos de gordura, o tecido adiposo. A obesidade caracteriza-se, então, pelo acúmulo anormal ou excessivo de tecido adiposo (TA) [57].

O TA pode ser dividido em 2 principais tipos que desempenham funções fisiológicas distintas: o tecido adiposo branco (TAB) e o tecido adiposo castanho (TAC) [53][57].

O TAC está localizado na zona cervical e subclavicular, é rico em mitocôndrias e tem como função a produção de calor através de um processo termogénico que não recorre a tremores musculares [53][57].

O TAB encontra-se em maior quantidade e está disperso pelo corpo todo [53][57]. A sua principal função consiste no armazenamento de energia pela conversão de glucose e ácidos gordos em triglicerídeos, que se acumulam em gotículas lipídicas nos adipócitos [57]. Para além desta função, o TAB secreta hormonas e adipocinas inflamatórias. Estas moléculas vão ter um papel importante na regulação do apetite, na função neuroendócrina, na adipogénese, no metabolismo da glucose, na sensibilidade à insulina, entre outros [53][57]. O TAB pode ainda subdividir-se em subcutâneo, mais abundante, ou visceral, sendo que este último se caracteriza por ser mais ativo, tanto a nível hormonal como a nível inflamatório [53].

A Inflamação crónica sistémica

Como dito anteriormente, a obesidade é uma doença crónica e progressiva. Assim, ao longo do tempo e quando existe um excesso calórico persistente, os adipócitos sofrem um aumento. Os adipócitos do TAB visceral expandem maioritariamente por hipertrofia e os TAB subcutâneos expandem principalmente por hiperplasia, isto leva à apoptose das células do TA [53]. No ocorrer

da apoptose são libertadas as adipocinas referidas anteriormente, estas são: interleucina 6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), resistina, visfatina entre outras [53][57][58], ocorre também a mobilização de macrófagos, a libertação de ácidos gordos livres e de espécies reativas de oxigénio [53]. Isto causa uma inflamação sistémica crónica de baixo grau que, consequentemente, leva a alterações metabólicas [58]. Para além disso, a hipertrofia dos adipócitos do TAB limita a libertação de uma adipocina anti-inflamatória, a adiponectina. Há também um aumento da hormona leptina, que normalmente promove a saciedade, porém esta torna-se menos eficaz [53]. Assim, as adipocinas encontram-se em níveis mais altos na obesidade em comparação com indivíduos de peso normal.

A Adaptação Metabólica e Regulação Hormonal

Para além das adipocinas abordadas anteriormente, existem outras substâncias que também contribuem para a fisiopatologia da obesidade, mas que não são libertadas pelos adipócitos. Estas são por exemplo o **GLP-1**, o **GIP**, a **insulina** e a **grelina**.

O GLP-1 e o GIP, são conhecidos como hormonas incretinas [53]. O GLP-1, produzido pelas células L do intestino (íleo e cólon), após a ingestão de alimentos, liga-se ao recetor GLP-1 [57]. Este recetor expressa-se em vários locais no nosso organismo, como o pâncreas e o núcleo arqueado do hipotálamo [57][58]. A interação GLP-1/recetor GLP-1 vai potenciar a secreção de insulina pelo pâncreas e diminuir a secreção de glucagon, para além disso retarda o esvaziamento gástrico e reduz o apetite [57][59]. O GIP, libertado pelas células K duodenais, após as refeições, estimula também a secreção de insulina e tem a capacidade de diminuir as secreções gástricas [57] [59]. Estas duas hormonas são degradadas pela enzima dipeptidil peptidase IV (DPP-IV), fazendo com que tenham um tempo de semivida relativamente curto [57].

O GLP-1 e o GIP têm, assim, a capacidade de modular a homeostase energética diminuindo a ingestão calórica e aumentando a sensação de saciedade.

A insulina vai então promover a captação da glicose para o interior das células [57]. Porém, na obesidade, o organismo desenvolve uma resistência a esta hormona, o que faz com que esta perda a sua função, contribuindo para um estado de hiperglicemia [57], maior ingestão de alimentos e uma manutenção do peso, ou seja, a insulina reduz a sua função anorexigénica. Para contrariar esta resistência, o organismo produz uma maior quantidade de insulina (hiperinsulinemia compensatória), que promove o *uptake* de ácidos gordos e glucose e o armazenamento de energia com a produção de gordura, aumentando os níveis de tecido adiposo [57].

A grelina, por outro lado, é produzida principalmente no estômago e os seus níveis aumentam durante o jejum e antes das refeições [57][58]. Esta hormona tem como função o

aumento do apetite, isto deve-se à sua ação nos neurónios orexigénicos do núcleo arqueado do hipotálamo, que vão ser abordados a seguir.

Regulação do apetite – eixo cérebro-intestino e via hedónica

As substâncias abordadas anteriormente, para além das funções a nível periférico, têm também ação a nível central. No cérebro, mais especificamente no hipotálamo, está presente o núcleo arqueado. Este núcleo é de extrema importância para a regulação do apetite. Neste núcleo existem 2 grupos de neurónios com funções antagónicas: neurónios POMC/CART (pro-opiomelanocortina/transcrito regulado pela cocaína e anfetamina) - **anorexigénicos** e os neurónios NPY/AgRP (neuropéptideo Y/péptideo Agouti) – **orexigénicos** [53]. Os primeiros quando estimulados, por exemplo, pela insulina, leptina e GLP-1, ocorre a libertação da hormona estimulante de α -melanócitos (α -MSH), que atua no recetor 4-melanocortina (MC4R) [53][57][58]. Esta interação aumenta a sensação de saciedade e consequentemente os neurónios do grupo NPY/AgRP são inibidos. Pelo contrário, quando há libertação da grelina, há uma ativação dos neurónios orexigénicos com promoção do apetite e ingestão de alimentos, bloqueando o efeito anorexigénico da α -MSH [53][57][58].

Todos estes mecanismos tornam a obesidade numa doença de elevada complexidade do ponto de vista fisiopatológico, por outro lado também permite que a farmacoterapia atue em alvos distintos.

Fármacos Utilizados no Controlo da Obesidade

As opções farmacológicas para o controlo da obesidade são cada vez mais procuradas e estudadas. É, no entanto, necessário ressaltar que durante o uso destes fármacos deve simultaneamente ser promovida a adesão a uma dieta com um teor calórico reduzido e um aumento na prática de exercício físico para ser possível manter um estilo de vida saudável.

Os fármacos que serão mencionados são: **tirzepatida** (recentemente aprovada), **orlistato**, **liraglutido** e **bupropiom + naltrexona**. Em cada um destes vai ser abordado o mecanismo de ação, a forma como estes se inserem na fisiopatologia da doença e, por fim, a evidência clínica de cada um. No final, será feita uma comparação dos vários fármacos, já existentes na terapêutica há mais tempo, com a tirzepatida, um fármaco introduzido para este fim mais recentemente.

- **TIRZEPATIDA**

A tirzepatida é um péptido sintético, com estrutura semelhante ao péptido endógeno GIP e ao GLP-1. Esta apresenta ação agonista nos recetores GIP e GLP-1, esta ação dupla promove um efeito sinérgico da ação nos dois recetores. Além disso, a sua estrutura tem a capacidade de ocupar o sítio de ligação da enzima DPP-IV, o que impede que a tirzepatida seja degradada pela mesma [43][59]. Para além disso, a molécula também apresenta na sua estrutura um ácido gordo que

permite que a tirzepatida se ligue à albumina circulante aumentando o seu tempo de semivida, o que apresenta vantagens no que diz respeito à frequência de administração [43][59].

- Indicação terapêutica e posologia

A tirzepatida tem como indicação terapêutica, para além do tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2, a perda de peso e manutenção de peso em adultos com um IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade) ou IMC $\geq 27 \text{ kg/m}^2 < 30 \text{ kg/m}^2$ (excesso de peso) na presença de pelo menos um fator de risco associado com o peso, como por exemplo, dislipidemia ou doença cardiovascular [42].

Este fármaco é administrado semanalmente via subcutânea, a dose inicial é de 2,5 mg sendo que esta sofre incrementos de 2,5 mg a cada 4 semanas. As doses de manutenção recomendadas para a tirzepatida são de 5 mg, 10 mg e 15 mg [42]. A dose de tirzepatida pode ser administrada a qualquer hora do dia independentemente das refeições, sendo que os locais de injeção devem ser alternados entre o abdómen, coxa ou parte superior do braço [42].

- Mecanismo de Ação

A tirzepatida, como agonista dos recetores GIP e GLP-1, liga-se aos mesmos e produz uma resposta sinérgica incretínica, que leva à secreção de insulina, nas células β do pâncreas. Tanto o recetor GIP, como o recetor GLP-1 são recetores acoplados à proteína G, a ligação da tirzepatida a estes leva à ativação da adenilil ciclase que converte a adenosina trifosfato (ATP) em adenosina monofosfato cíclica (cAMP) [43], este processo é ilustrado pela Figura 2 abaixo. O cAMP vai atuar como segundo mensageiro fazendo com que a proteína-cínase A (PKA) seja ativada. A PKA tem a capacidade de ativar diversas respostas celulares, neste caso vai ocorrer estimulação do metabolismo da glucose (glicólise e ciclo de Krebs), que leva à produção de ATP [43], através da glucose que entra para a célula. O aumento de ATP vai levar ao encerramento dos canais de potássio da célula, levando à sua despolarização. Isto permite que os canais de cálcio dependentes da voltagem abram, promovendo a entrada de Ca^{2+} na célula, e consequentemente a libertação de Ca^{2+} pelo retículo endoplasmático [43]. Esta alteração funciona como um sinal para a célula que secreta insulina para a corrente sanguínea. Para além disso, a PKA também promove a transcrição de genes que leva a uma maior síntese de insulina [43].

Para além da sua localização no pâncreas, os recetores GLP-1 e GIP também se encontram localizados noutros órgãos do organismo. Sendo assim, a sua ativação também vai promover outras alterações, que promovem a perda de peso. A ativação dos recetores localizados a nível central vai promover uma maior sensação de saciedade, diminuir o apetite e a ingestão calórica [43]; no caso dos recetores a nível do estomago, estes vão levar à diminuição do esvaziamento gástrico e à menor libertação de secreções gástricas, o que vai promover muitos dos efeitos indesejáveis abordados a seguir[43][46]; a nível dos adipócitos vai ocorrer um aumento da lipólise; a tirzepatida também

mostrou ação a nível cardiovascular atuando como cardioprotetora e diminuindo a pressão arterial [42][43][59].

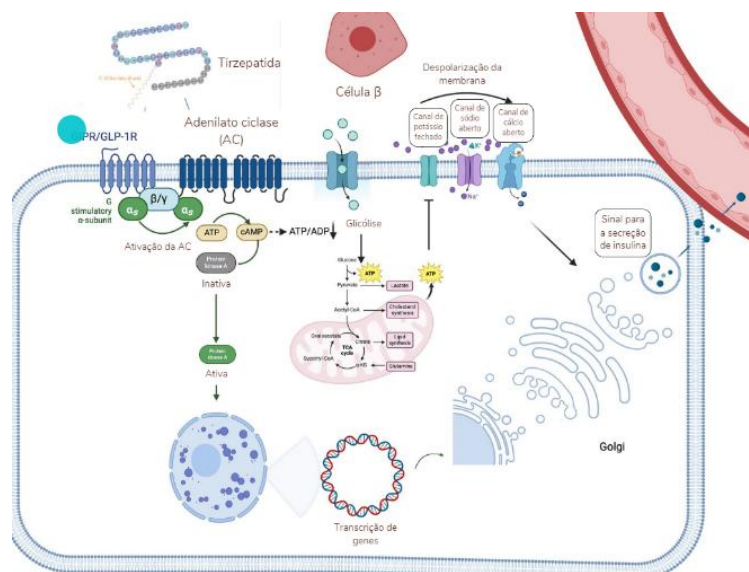


Figura 2 - Interação da tirzepatida com os receptores GIP e GLP-1 (figura adaptada de [43])

- Efeitos indesejáveis

Quanto aos efeitos adversos deste fármaco, os que foram notificados com mais frequência foram efeitos de natureza gastrointestinal – náuseas, vômitos, diarreia, dor abdominal e obstipação [42][46][60]. Para além disso foi verificada a ocorrência de episódios de hipoglicemia principalmente quando a tirzepatida era administrada com associação a fármacos secretagogos da insulina ou insulina [42]. Estes efeitos foram verificados com maior frequência no período de ajuste de dose e aumentam de forma dose-dependente. Foi detetada também, apesar de com menor incidência, a ocorrência de tonturas, hipotensão, aumento da frequência cardíaca, distensão abdominal, entre outros [42].

Como falado anteriormente, uma das consequências da tirzepatida é que esta atrasa o esvaziamento gástrico [46], isto pode alterar a absorção de outros medicamentos administrados simultaneamente. Pode ocorrer uma diminuição da concentração atingida pelos fármacos e um início de ação mais tardio, isto ocorre com maior frequência no período de titulação ou quando se torna necessário fazer um aumento da dose [42].

Alguns efeitos adversos de maior gravidade incluem pancreatite aguda, níveis aumentados de enzimas pancreáticas e colecistites [42].

- Evidência clínica

Para avaliar a eficácia e segurança clínica da tirzepatida na perda de peso foi realizada por Tan *et al.* uma revisão sistemática e meta-análise que compreende os resultados obtidos para a **percentagem de peso perdida, a dose administrada, o número de kg perdidos e a circunferência**

abdominal. Nesta revisão sistemática estão incluídos os estudos SURMOUNT, os primeiros ensaios de fase 3 globais para avaliar a eficácia da tirzepatida em indivíduos com obesidade/excesso de peso sem diabetes.

Os resultados obtidos na revisão sistemática foram comparados entre o grupo onde a tirzepatida era administrada e o grupo placebo. Estes foram divididos em perdas de peso iguais ou superiores a 5%, 10% e 15%, onde 78,22% (95% IC: 72,15% até 83,73%), 55,60% (95% IC: 46,54% até 64,47%), e 32,28% (95% IC: 23,17% até 42,12%) dos pacientes atingiram, respetivamente, as perdas de peso referidas [60].

Quando analisada a dose administrada, conseguiu-se perceber também que, quanto maior a dose, maior a percentagem de pacientes que obtinham perda de peso. Ou seja, o efeito da tirzepatida é dose-dependente, assim para a dose de 5 mg, 10 mg e 15 mg, 65,91% dos pacientes (95% IC: 53,92% até 76,95%), 80,72% (95% IC: 75,42% até 85,52%) e 86,95% (95% IC: 84,42% até 89,29%) atingiram uma perda de peso superior a 5% do peso corporal, para cada dose respetivamente (estes resultados foram também verificados para as perdas de peso de $\geq 10\%$ e $\geq 15\%$) [60].

Os resultados para os kg perdidos também se verificaram promissores sendo que a perda média de peso verificada foi de 9,36 kg (95% IC: -12,08 kg até -6,63 kg), sendo este parâmetro também dose-dependente. A circunferência abdominal mostrou igualmente uma redução significativa, sendo que, em média, a circunferência diminuiu em 11,04 cm (95% IC: -13,47 cm até -8,62 cm) [60].

Consegue-se perceber que este análogo do GLP-1 e GIP obteve resultados favoráveis e é eficaz na perda de peso em indivíduos obesos ou com excesso de peso.

- **ORLISTATO**

- **Indicação terapêutica e posologia**

O orlistato tem como indicação terapêutica o tratamento de doentes obesos ou com excesso de peso com outros fatores de risco relacionados com o peso [61]. O orlistato deve ser tomado imediatamente antes, durante ou até uma hora após cada refeição principal [61]. O momento específico de administração oral deste fármaco deve-se ao seu mecanismo de ação.

- **Mecanismo de ação**

O orlistato atua nas lípases gástrica e pancreática, estas enzimas têm como função a digestão da gordura ingerida na dieta, no lúmen gástrico e no intestino delgado, respetivamente [61][62]. As lípases quebram os triglicerídeos em monoglicerídeos e ácidos gordos passíveis de ser absorvidos no intestino. O orlistato tem a capacidade de inibir especificamente e reversivelmente as lípases. Liga-se covalentemente ao resíduo serina das enzimas, tornando-as inativas [61][62].

Assim, o orlistato impede que as gorduras sejam digeridas e, conseqüentemente, impede a sua absorção [61][62].

- Efeitos indesejáveis

As reações adversas mais comuns deste fármaco são de cariz gastrointestinal como, por exemplo, esteatorreia, dor abdominal e fissuras anais, entre outras. Estes efeitos vão diminuindo ao longo do uso do fármaco [61][62]. Foram também observados alguns casos de hepatotoxicidade [62]. Pode ainda ocorrer uma diminuição da concentração das vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K), já que estas não são absorvidas pela dieta, sendo necessária uma suplementação adequada [62].

- Evidência clínica

Foi possível verificar que, com a administração de orlistato em pacientes obesos sem outros fatores de risco, se conseguiu uma redução do peso corporal quando comparado com o placebo, num período de um e dois anos [63]. Verificou-se, assim, uma redução média de 3,19 kg para a dose recomendada de 120 mg [63]. No geral, nos diferentes períodos temporais testados, o orlistato demonstrou uma maior eficácia na redução de peso comparativamente ao placebo [63]. Existe, assim, uma maior percentagem de pacientes a tomar orlistato que conseguiu uma redução de peso quando comparada com a percentagem dos pacientes no grupo placebo [61][62][63].

• LIRAGLUTIDO

- Indicação terapêutica e posologia

O liraglutido é um fármaco análogo do GLP-1 humano, produzido por tecnologia de ADN recombinante em *Saccharomyces cerevisiae* [64]. A indicação terapêutica deste fármaco é semelhante à do orlistato. O objetivo é obter um controlo do peso nos indivíduos que utilizam esta terapia.

O liraglutido é administrado diariamente, sensivelmente à mesma hora, por via subcutânea, e a dose sofre incrementos de 0,6 mg por semana até chegar à dose de manutenção [64].

- Mecanismo de ação

O liraglutido, tal como a tirzepatida, tem a capacidade de se ligar ao recetor do GLP-1, um recetor acoplado à proteína G, ativando-o [64][65]. Dependendo de onde estes recetores se encontram localizados, o agonismo GLP-1 vai produzir diferentes resultados. Atua principalmente nos recetores GLP-1 do pâncreas, aumentando a libertação de insulina, e também no hipotálamo, no centro de regulação do apetite, promovendo a saciedade [65].

Sendo assim, os resultados relativos à ligação do liraglutido ao recetor GLP-1 serão semelhantes aos que ocorrem com a tirzepatida.

- Efeitos Indesejáveis

Neste fármaco estão presentes, novamente, maioritariamente, reações adversas de natureza gastrointestinal, como, por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia, obstipação, gastrite, dor

abdominal, entre várias outras. Estas reações são mais comuns durante as semanas iniciais de tratamento, quando se tenta atingir a dose de manutenção, porém, são temporárias. Para além destas, também foram notificadas outros tipos de reações, tais como cefaleias, hipoglicemia e insónias [64][65][66].

Foram também notificadas reações adversas mais severas, embora com menor incidência. Entre estas encontram-se a pancreatite aguda, o aumento da frequência cardíaca e o desenvolvimento de tumores na tiroide [65][67].

A hipoglicemia pode tornar-se preocupante, principalmente em casos de pacientes diabéticos que recorram a outros fármacos para controlar a glicemia, por exemplo, sulfonilureias ou insulina [64].

- Evidência clínica

Para verificar a eficácia do liraglutido, utilizei os dados relativos à revisão sistemática realizada por Lin *et al.* [67], onde todos os estudos incluídos administraram o liraglutido 3,0 mg frente ao placebo, durante pelo menos um ano. Nesta revisão, é possível verificar que, comparativamente com o placebo, o liraglutido levou a uma perda adicional, em mais de 60% dos pacientes, de aproximadamente 4,8% (95% IC: -5,56% - -4,6%; $p < 0,00001$) do peso corporal [67].

Para além da revisão abordada acima, na revisão sistemática de Xie *et al.* [68], é possível verificar que, comparativamente com o placebo, aqueles que estavam sob a terapia com liraglutido conseguiram uma redução de peso superior, em média, de -5,24 kg (95% IC [-5,82; -4,67]) [68].

Assim, podemos concluir que este análogo do GLP-1 consegue uma boa eficácia na redução de peso quando comparado com o placebo [67][68].

• BUPROPIOM/NALTREXONA

- Indicação terapêutica e posologia

O bupropiom/naltrexona é uma combinação de dois fármacos já existentes. O bupropiom foi desenvolvido inicialmente para ser utilizado como um antidepressivo, e a naltrexona é indicada para a dependência alcoólica e opioide, sendo um antagonista dos recetores opiáceos [69] A indicação terapêutica é idêntica à dos dois fármacos abordados acima. Este fármaco sofre também uma titulação da dose até ser atingida a dose de manutenção, sendo que a dose aumenta de semana em semana durante quatro semanas, seguindo o esquema posológico abaixo [70]:

- 1.ª Semana: 1 comprimido de manhã;
- 2.ª Semana: 1 comprimido de manhã e 1 comprimido à noite;
- 3.ª Semana: 2 comprimidos de manhã e 1 comprimido à noite;
- 4.ª Semana e dose de manutenção: 2 comprimidos de manhã e 2 comprimidos à noite.

- Mecanismo de ação

O mecanismo de ação que leva à diminuição do apetite ainda não é bem conhecido, sabe-se, no entanto, que este fármaco atua no núcleo arqueado do hipotálamo [69][70]. Sendo assim, o bupropiom vai estimular os neurónios hipotalâmicos POMC, libertando, desta forma, α -MSH, que se vai ligar ao MC4R. Esta ação conduz a uma redução da ingestão calórica e num aumento do gasto de energia, o que leva à perda de peso. Porém, enquanto se liberta o α -MSH, também ocorre a libertação de β -endorfina (agonista endógeno dos recetores μ -opiáceos). A ligação da β -endorfina aos recetores opiáceos nos neurónios POMC, por feedback negativo, diminui a libertação de α -MSH. Aqui, a naltrexona, por ser um antagonista dos recetores opiáceos, impede esta interação, prolongando os efeitos da α -MSH [70][71]. Esta combinação de fármacos age, então, de forma sinérgica para obter uma maior redução no apetite e, consequentemente, uma menor ingestão calórica.

- Efeitos indesejáveis

Entre os efeitos adversos mais frequentes do fármaco bupropiom/naltrexona estão as náuseas, vômitos, cefaleias, insónias e a xerostomia, entre outras [70][71]. Estas reações foram notificadas com mais frequência no período de aumento gradual da dose. Para além disso, tremores, sonolência, vertigens, aumento da tensão arterial, frequência cardíaca e dor abdominal, também são reações adversas relatadas no uso desta combinação de fármacos [70][71].

Apesar de raras, têm sido notificadas algumas reações adversas de elevado grau de gravidade, como, por exemplo, suicídio, comportamento suicida e convulsões [70].

- Evidência Clínica

Para avaliar a eficácia do fármaco bupropiom/naltrexona, este foi integrado em ensaios clínicos de fase III, onde foi analisada a perda de peso na presença do fármaco, em oposição ao placebo, na presença simultânea de uma dieta hipocalórica e exercício físico. Os resultados do estudo COR-I mostraram que 48% dos indivíduos no grupo da administração do fármaco (bupropiom/naltrexona 32 mg /360 mg) tiveram uma redução do peso corporal maior ou igual a 5%, já no grupo placebo esta redução só se verificou em 16% dos participantes ($p < 0,001$) [71]. No ensaio COR-II, o grupo que recebeu o fármaco tinha um maior número de participantes, e a eficácia continuou a ser verificada, sendo que 50,5% dos participantes a receber o fármaco conseguiram uma perda de peso maior ou igual a 5%, em contraste com 17,1% do grupo placebo [71].

Numa revisão sistemática realizada por Onakpoya *et al.*, constatou-se igualmente que bupropiom/naltrexona causou uma maior perda de peso de, pelo menos, 5% do peso corporal, (aproximadamente 2,5 kg), quando comparado com o placebo. Uma proporção significativa de participantes no mesmo estudo conseguiu ainda uma perda de peso de pelo menos 10% do peso corporal, comparando com o placebo [72].

Avaliação Comparativa dos fármacos

Após a análise dos diferentes fármacos, onde foi considerada a indicação terapêutica, posologia, mecanismo de ação e efeitos adversos, bem como avaliada a evidência clínica, é agora relevante realizar uma comparação entre eles. Esta comparação vai permitir uma integração das vantagens e limitações relativas aos fármacos abordados.

Foi realizada por Singh Ak *et al.* uma revisão sistemática que compara os fármacos orlistato, bupropiom/naltrexona e liraglutido. É possível verificar que, com a toma de orlistato, os pacientes perderam em média 3,1 kg/ano ($\Delta = -3,07$ kg; IC 95%; - 3,76 até -2,37), na toma de bupropiom/naltrexona há uma perda média de 4,4Kg/ano ($\Delta = -4,39$ kg; IC 95%; -5,05 até -3,72) e na administração de liraglutido foi verificada uma perda de aproximadamente 5,3 kg/ano ($\Delta = 5,25$ kg; IC 95%; -6,17 até -4,32) [73]. Verifica-se, assim, que, entre estas três opções farmacológicas, a que obteve uma maior eficácia na perda de peso foi o análogo do GLP-1. Deste modo, é possível ordenar estes fármacos de acordo com a sua eficácia na perda de peso: liraglutido > bupropiom/naltrexona > orlistato [73][74]. Para além da eficácia clínica, é importante também considerar os efeitos adversos e a comodidade da posologia para o paciente.

O orlistato provocou diversos efeitos adversos de natureza gastrointestinal, como, por exemplo, urgência fecal e flatulência, estes que tornaram este fármaco menos atrativo para os pacientes; além disso, a toma de orlistato três vezes ao dia pode também resultar numa menor adesão à terapia por parte do paciente [57].

O bupropiom/naltrexona, apesar de apresentar uma melhor eficácia em termos de quilogramas perdidos, apresenta algumas restrições, principalmente em pacientes psiquiátricos ou cuja terapia inclua fármacos opioides [57]. Adicionalmente, a toma de quatro comprimidos diários pode interferir na adesão ao tratamento.

A administração de liraglutido, como referido em cima, é eficaz para a perda de peso, os efeitos adversos aparentam ser de baixa/moderada intensidade e transitórios, o que é considerado uma vantagem [57]. A administração diária subcutânea de liraglutido pode ser considerada uma desvantagem para a adesão à terapia.

No que diz respeito à tirzepatida, como referido acima na evidência clínica deste fármaco, esta demonstrou uma elevada eficácia clínica. A tirzepatida demonstrou uma perda de peso média de 9,36 kg ($\Delta = 9,36$ kg; IC 95%; -12,08 até -6,63) [60], o que demonstra uma perda de peso superior quando comparada com todos os outros fármacos mencionados. A tirzepatida mostrou-se também mais eficaz do que os análogos do GLP-1, com uma eficácia dose-dependente superior [60]. Outra vantagem deste fármaco é a sua administração semanal e, apesar de se verificarem alguns efeitos adversos, principalmente gastrointestinais, estes são transitórios e, na sua maior parte, não levam

à descontinuação da terapia [60]. A tirzepatida é, assim, considerada um fármaco de elevada segurança e eficácia [75].

Conclusão

Na sequência da comparação dos diversos fármacos para o tratamento da obesidade, são perceptíveis diferenças entre estes, seja na eficácia, na tolerabilidade ou até mesmo no esquema posológico. O orlistato e o bupropiom/naltrexona mostram alguma eficácia, porém comparados com o análogo GLP-1 ou a tirzepatida, a sua eficácia e tolerabilidade é inferior. Tanto o elevado impacto intestinal do orlistato como as contraindicações psiquiátricas associadas ao bupropiom/naltrexona, fazem com que estes fármacos, já com uma eficácia moderada, sejam de difícil adesão para os pacientes. Por outro lado, o agonista GLP-1, liraglutido, mostrou-se mais eficaz que estes dois fármacos, porém com algumas restrições relativamente à sua posologia. A administração diária de um fármaco via subcutânea compromete a adesão do doente ao tratamento.

Desta forma, conclui-se que a tirzepatida se revela um fármaco promissor para o tratamento e controlo da obesidade, apresentando como grande vantagem a sua elevada eficácia, devido à dupla ação agonista dos recetores GIP e GLP-1. Para além disso, a única administração semanal melhora a adesão ao tratamento. A tirzepatida é, assim, uma boa alternativa a opções farmacológicas já existentes para o tratamento da obesidade, com um bom perfil de segurança e eficácia.

Tema 2 – Cenobamato: Tratamento de Última Linha para a Epilepsia Farmacorresistente

Contextualização

A epilepsia é uma doença cerebral crónica que afeta indivíduos de todas as idades, raças e regiões geográficas [76]. Está presente em, aproximadamente, 2% da população mundial e é uma das doenças neurológicas mais comuns [76][77]. Em Portugal, esta doença atinge entre 40 a 70 mil pessoas, ou seja, 1 em cada 200 pessoas tem epilepsia [78].

O tratamento da epilepsia passa por terapias farmacológicas, não farmacológicas e cirurgia. Porém, mesmo assim, um terço dos indivíduos afetados por esta doença [79], sofre recaídas e convulsões recorrentes [76]. Nestes pacientes a epilepsia não se encontra controlada, o que afeta a qualidade de vida dos mesmos. Há limitações na realização de atividades diárias e no contacto social, entre outros. Para além disso, existe um aumento na morbilidade e na mortalidade precoce [79]. Para tentar contornar esta resistência à farmacoterapia, têm existido avanços científicos para descobrir fármacos que sejam mais eficazes, porém seguros e toleráveis para o paciente [79].

Epilepsia

Como referido anteriormente, a epilepsia é uma doença neurológica crónica, onde há uma predisposição permanente do cérebro para gerar crises epiléticas. Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), o diagnóstico da epilepsia é feito quando ocorre uma das seguintes situações [80]:

- Duas ou mais crises epiléticas não provocadas (ou reflexas) com intervalo superior a 24 horas;
- Uma única crise epilética não provocada (ou reflexa) quando há probabilidade igual ou superior a 60% de recorrência ao longo dos 10 anos seguintes;
- Síndrome epilética diagnosticada.

As crises epiléticas caracterizam-se por sintomas e sinais transitórios de cariz motor, sensorial, psiquiátrico, autonómico e visual, que advêm de atividade neurológica anormal, esta que é propagada por um ou mais circuitos cerebrais e que envolve estruturas corticais e subcorticais [81].

Os dois principais tipos de crises epiléticas são as focais e as generalizadas e, no caso de se recorrer a medicação para o controlo das crises, a escolha deve ser feita tendo em conta o tipo de crises existentes [81]. As crises focais caracterizam-se por ter origem numa ou mais (desde que no mesmo hemisfério cerebral), regiões delimitadas do cérebro [76][81]. Por outro lado, as crises generalizadas ocorrem simultaneamente nos dois hemisférios [76][81]. As crises focais podem

ocorrer com perda ou manutenção da consciência e podem também atravessar hemisférios, o que as torna em crises inicialmente focais, posteriormente generalizadas [81].

A epilepsia é posteriormente caracterizada de acordo com o tipo de crises epiléticas que ocorrem, podendo ser epilepsia focal, generalizada, combinada ou desconhecida (quando é impossível caracterizar as crises epiléticas em focais ou generalizadas) [81]. Se possível, deve ser feito um diagnóstico mais específico da síndrome epilética (por exemplo, epilepsia juvenil mioclônica, epilepsia relacionada com etiologias genéticas ou estruturais) recorrendo a eletroencefalograma e ressonância magnética e, se disponíveis, outros exames, genéticos, por exemplo. [76]. Observar a crise epilética e obter uma descrição detalhada do que ocorre na mesma, como, por exemplo, perdas de consciência, tremores, rigidez, vocalizações, olhar fixo, entre outros, é um importante fator para o diagnóstico do tipo de epilepsia [82] [83].

Fisiopatologia da Epilepsia

Para compreender melhor esta doença, é necessário abordar os mecanismos fisiopatológicos da mesma, embora estes ainda não serem completamente conhecidos.

As crises epiléticas são consequência de um desequilíbrio abrupto entre a atividade excitatória e inibitória de certas áreas do sistema nervoso central (SNC) [82][83]. Ocorrem quando os neurónios se encontram num estado de atividade excitatória elevada, coordenada e sustentada [83].

Génese da Epilepsia

A génese da epilepsia ocorre quando o cérebro, na sua função normal, desenvolve alterações que contribuem para o aparecimento de crises epiléticas.

Como se sabe, o SNC apresenta elevada complexidade fisiológica o que torna possível a existência de várias causas para que este desequilíbrio excitatório/inibitório ocorra [82]. As crises epiléticas podem ter variadas etiologias, como, por exemplo, estruturais, genéticas, infecciosas, metabólicas e imunológicas [82].

Por outro lado, um estado inflamatório sistémico e cerebral tem vindo a ser estudado como uma das origens da epilepsia. As moléculas pro-inflamatórias têm a capacidade de aumentar o estado de hiperexcitabilidade característico desta doença, promovendo alterações nos recetores do glutamato e ácido γ -aminobutírico (GABA), bem como na plasticidade sináptica [83][84]. O stress oxidativo também desempenha um papel na génese da epilepsia, alterando a homeostase intracelular de cálcio, o que leva a um aumento da excitabilidade dos neurónios e, consequentemente, a uma maior suscetibilidade para a ocorrência de crises epiléticas [83][84].

Mecanismos celulares e moleculares

Existem diversas alterações moleculares que contribuem para a destabilização do normal funcionamento cerebral e que levam ao desencadear de crises epiléticas. Estas alterações estão descritas abaixo.

- Potenciais de ação e canais de sódio

O potencial de ação tem início na abertura dos canais de sódio [85]. Em situações fisiológicas normais existe um influxo de Na^+ para o interior da célula e, após isso, os canais inativam-se rapidamente [85]. Devido a mutações ou alterações existentes, isto pode não ocorrer, havendo uma manutenção da abertura do canal, o que origina uma corrente de sódio persistente [83]. Esta corrente faz com que a despolarização da célula se mantenha, havendo a ocorrência de disparos neuronais repetitivos e consequentemente hiperexcitabilidade [83].

- Canais de potássio

No caso dos canais de potássio, estes têm como função regular a repolarização da célula. Se ocorrerem alterações no funcionamento destes canais, a repolarização pode não ocorrer ou ser mais lenta, e o potencial de ação prolonga-se, levando a um estímulo constante [83].

- Canais de cálcio

Os canais de cálcio do subtipo P/Q e N presentes em neurónios pré-sinápticos interferem na libertação de neurotransmissores, como por exemplo o glutamato e GABA [83] [86]. No caso de ocorrerem alterações nestes canais, a libertação de glutamato torna-se excessiva, o que leva a um estado de excitabilidade muito superior ao fisiológico [83]. Por outro lado, também pode ocorrer a diminuição da libertação de GABA, o que também leva a um estado de excitabilidade superior [86]. Os canais de cálcio de outros subtipos também podem sofrer mutações e originar epilepsia por outros mecanismos.

- Glutamato e neurotransmissão excitatória vs GABA e neurotransmissão inibitória

O glutamato é um neurotransmissor excitatório que atua nos recetores AMPA e NMDA [85]. Se ocorrerem modulações que afetem a atuação deste neurotransmissor o equilíbrio excitatório/inibitório é comprometido e vai ocorrer um aumento da atividade excitatória [83]. Para além disso o GABA, o principal neurotransmissor inibitório [85], também pode sofrer alterações nos seus recetores, reduzindo a eficácia da inibição e conduzindo igualmente a um estado de excitabilidade [83].

Farmacoterapia para a remissão da epilepsia

Existem vários tipos de tratamento para a epilepsia, como, por exemplo, cirurgia, neuroestimulação e dieta cetogénica, entre outros [87]. Porém, o tratamento que sustenta a maioria dos casos é a terapia com fármacos antiepiléticos [88]. O objetivo da farmacoterapia para a epilepsia é a total remissão das crises epiléticas, sem que o doente sofra efeitos adversos

associados à terapêutica. Como referido anteriormente, para uma melhor decisão e eficácia da terapia antiepilética, é necessário um diagnóstico rigoroso do tipo de epilepsia a tratar [6]. No geral, a farmacoterapia baseia-se em potenciar estímulos inibitórios ao invés de estímulos excitatórios, para limitar a propagação da atividade neuronal anormal [7]. Neste momento, os mecanismos de ação utilizados nos fármacos antiepiléticos são os seguintes [7]:

- Inibição dos potenciais de ação dependentes do sódio (Na^+);
- Inibição dos canais de cálcio (Ca^{2+}) dependentes da voltagem;
- Bloqueio do glutamato;
- Potenciação do GABA;
- Inibição da recaptação do GABA;
- Abertura dos canais de potássio (K^+).

Os mecanismos de ação referidos acima, bem como exemplos dos fármacos, estão representados na **Figura 2**.

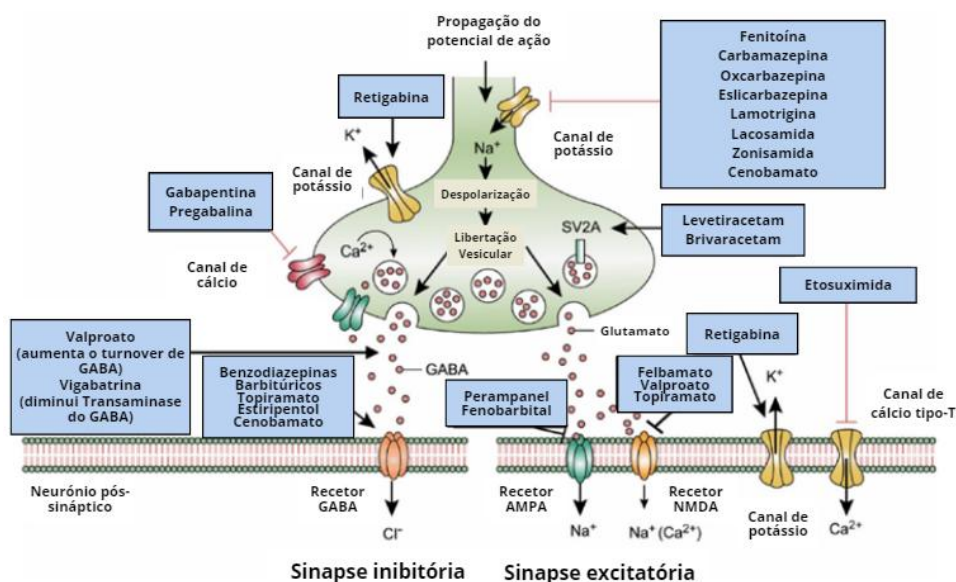


Figura 3 - Mecanismos de ação e fármacos antiepiléticos adaptada de [14]

Epilepsia Farmacorresistente

A epilepsia farmacorresistente é definida, segundo a ILAE, como “a incapacidade de obter um controlo sustentado das crises epiléticas, após um período de teste de dois medicamentos antiepiléticos escolhidos de forma informada e adequada ao tipo específico de epilepsia do doente, usados na dose adequada, eficaz e tolerada” [1][5]. É de grande importância o correto diagnóstico do tipo de epilepsia, perceber se o paciente está a aderir ao tratamento, se o fármaco escolhido é o mais correto e se a dose é apropriada. Se estes parâmetros não se verificarem, a epilepsia não pode ser classificada como resistente, sendo necessária uma nova avaliação dos mesmos.

Existem várias teorias que defendem possíveis mecanismos para a origem da epilepsia farmacorresistente, estas são:

- Hipótese farmacocinética

Esta hipótese defende que existe uma sobre expressão de transportadores de efluxo a nível periférico (por exemplo, fígado, rins e intestino), que utilizam ATP para transportar os fármacos para o exterior das células [88]. Isto vai fazer com que as concentrações plasmáticas dos fármacos antiepiléticos diminuam, consequentemente a concentração que chega ao cérebro e que atinge o foco epilético também diminui. Isto leva a uma menor eficácia do fármaco [88].

- Hipótese da variação genética

A hipótese da variação genética defende que existem alterações genéticas relacionadas com a farmacocinética e farmacodinâmica que causam resistência aos fármacos antiepiléticos [87][88]. Estas alterações consistem, por exemplo, em modificações nos genes que codificam enzimas que metabolizam os fármacos antiepiléticos (por exemplo, a citocromo P450 da família 2, subfamília C, membro 9 - CYP2C9), e também em alvos farmacológicos (por exemplo, os canais de Na⁺) que interferem no mecanismo de ação dos fármacos [88].

- Hipótese dos alvos terapêuticos

Esta hipótese baseia-se em alterações que ocorrem na expressão ou função dos alvos terapêuticos como os canais iónicos ou recetores dos neurotransmissores [87][88]. Estas alterações podem levar a uma menor sensibilidade destes alvos aos fármacos antiepiléticos, e foram verificadas principalmente nos canais de Na⁺ e nos recetores GABA_A (pós-sinápticos) [85][88].

- Hipótese dos transportadores

Nesta hipótese defende-se um aumento dos transportadores de efluxo nas células do endotélio da barreira hematoencefálica (BHE) [87][88]. Ao existir este aumento de efluxo, a quantidade de fármaco que atinge o cérebro e consequentemente os alvos terapêuticos está diminuída [88]. Em alguns estudos encontrou-se evidência de que estados pró-inflamatórios e a ocorrência de várias crises epiléticas não controladas, associadas ao aumento de glutamato, podem aumentar a expressão de glicoproteína-P (Pgp), um transportador de efluxo que se encontra na BHE [88]. Assim, fármacos que não sejam substratos da Pgp, ou que consigam inibir este transportador, mostram-se promissores no controlo da epilepsia farmacorresistente.

Para além disso, as proteínas associadas á resistência a fármacos (MRPs) que também se encontram presentes na BHE sobre expressas, limitam a entrada dos fármacos no cérebro diminuindo a sua eficácia [88].

- Hipótese da severidade intrínseca

Esta hipótese relata a existência de fatores neurobiológicos que contribuem tanto para a epilepsia severa como para a epilepsia farmacorresistente [87][88]. Esta hipótese sugere que a farmacorresistência poderá ser uma consequência da epilepsia grave. Porém esta hipótese, isoladamente não explica a epilepsia farmacorresistente [88].

- Hipótese da rede neural

Nesta hipótese é proposto que nos pacientes que sofrem crises epiléticas recorrentes ocorre uma remodelação dos circuitos neurais [88]. Isto vai diminuir a capacidade endógena do cérebro de controlar o início das crises epiléticas, para além disso ocorre também uma diminuição na eficácia dos fármacos antiepiléticos, dado que estes perdem a capacidade de atingir os alvos terapêuticos [88].

Assim, podemos verificar que a epilepsia farmacorresistente é uma condição multifatorial e de elevada complexidade. Esta pode ter origem em vários mecanismos simultaneamente e ainda não se encontra completamente esclarecida. A resistência que se verifica pode surgir de fatores genéticos, farmacocinéticos, de alterações em alvos e transportadores, que modificam a disponibilidade dos fármacos no cérebro e, conseqüentemente, nos respetivos alvos terapêuticos.

Para tentar contornar este problema, têm surgido novas opções terapêuticas, como é o caso do cenobamato.

Cenobamato

- Indicação terapêutica e Posologia

O cenobamato, de nome comercial Ontozry®, é um fármaco recente que se apresenta sob a forma farmacêutica de comprimido e em diversas dosagens (12,5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg e 200 mg) [90]. Este está indicado para o tratamento adjuvante de crises epiléticas focais com ou sem generalização, em adultos, em casos de epilepsia farmacorresistente [90][91]. Os comprimidos são administrados oralmente, preferencialmente à mesma hora, iniciando-se com a dose de 12,5 mg por dia. O paciente realiza uma titulação da dose, que aumenta de duas em duas semanas, até chegar aos 200 mg, considerada a dose de manutenção. A dose máxima recomendada é a de 400 mg por dia caso não se atinjam os resultados pretendidos com 200 mg/dia [90][91].

- Características farmacológicas

O cenobamato tem a capacidade de ser rapidamente absorvido, atingindo a concentração máxima em 1 a 4 horas. Para além disso, a maior parte do fármaco que é administrado fica disponível para exercer efeito terapêutico (88%), tendo assim uma biodisponibilidade elevada [91]. Estas características são vantagens que tornam o cenobamato uma opção terapêutica alternativa em casos de necessidade de fármacos distintos aos abordados acima. Este fármaco apresenta um tempo de semivida entre 50 e 60 horas, diretamente proporcional à dose administrada. A

concentração máxima atingida apresenta também a mesma característica de proporcionalidade [90][91].

O cenobamato é metabolizado principalmente pela via da glucuronidação, através de enzimas da família UGT (uridina difosfato glucuronosiltransferase), nomeadamente a UGT2B7, em maior extensão, e a UGT2B4, em menor grau. Para além disso, pode ser também metabolizado por oxidação pelas enzimas CYP2E1, CYP2A6, CYP2B6 e, em menor extensão, pela CYP2C19 e CYP3A4 [90][91]. Apesar desta não ser a via principal torna-se relevante porque pode dar origem a interações medicamentosas.

Outra característica importante é que o cenobamato não é substrato da Pgp, o que é uma vantagem em casos de epilepsia farmacorresistente [91].

- Mecanismo de ação

Relativamente ao cenobamato, apesar do seu mecanismo de ação ainda não se encontrar completamente esclarecido, é importante destacar que atua no controlo da epilepsia através de dois mecanismos: a interação com os canais de sódio dependentes da voltagem e a modulação positiva dos recetores GABA_A [90][91]. Este mecanismo é considerado inovador já que até ao momento é o único fármaco que atua simultaneamente nestes dois alvos [91]. Isto é importante para comprovar a eficácia clínica, a inovação do cenobamato e a sua utilização em epilepsia farmacorresistente.

Como dito acima, o cenobamato atua nos canais de sódio, mais especificamente nas correntes persistentes de sódio ao invés de atuar nas correntes transitórias, ao contrário da maioria dos fármacos (carbamazepina e lamotrigina, por exemplo) [91]. Isto faz com que os canais de sódio permaneçam num estado inativo durante mais tempo. Consequentemente a atividade excitatória cerebral que dá origem às crises epiléticas é atenuada, reduzindo a ocorrência das mesmas [91].

Quanto à atividade nos recetores GABA_A, o cenobamato atua tanto em recetores sinápticos como extrasinápticos e diferencia-se de outros fármacos que atuam nestes recetores, como por exemplo as benzodiazepinas. Este atua num local distinto daquele onde se ligam as benzodiazepinas e modula tanto as correntes fásicas como as tónicas [91]. Esta dupla modulação vai permitir uma atividade inibitória superior, o que favorece o controlo das crises epiléticas [91].

- Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis mais comumente relatados para o cenobamato foram sonolência, diplopia, dores de cabeça, tonturas e perturbações na mobilidade e coordenação [90][91][92]. Todos estes efeitos são provenientes das alterações provocadas a nível do SNC aquando da toma do fármaco [90][91][92]. Num estudo comparativo entre pacientes aos quais foi administrado cenobamato, 66% dos mesmos apresentou estas reações, comparativamente com 44% dos pacientes aos quais foi administrado o placebo [92], o que mostra que as reações se devem

provavelmente à administração do cenobamato. Estas reações foram verificadas com maior frequência em pacientes que tinham concomitantemente no seu tratamento fármacos bloqueadores dos canais de sódio [92].

Foram também notificadas reações adversas mais graves e potencialmente fatais, como ideação e comportamento suicida, reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (síndrome de DRESS) e encurtamento do intervalo QT [90]. Isto requer que a administração deste novo fármaco seja monitorizada e até mesmo evitada em caso específicos, como por exemplo, em casos onde existe história familiar de encurtamento do intervalo QT [90].

- Interação com outros fármacos antiepiléticos

Na epilepsia, muitas vezes são usados fármacos em combinação para permitir um melhor controlo das crises epiléticas. Como dito anteriormente, o cenobamato é metabolizado (apesar de em baixo grau) por enzimas CYP e consegue induzir ou inibir enzimas da mesma família. Isto pode levar a uma maior probabilidade de ocorrência de interações entre fármacos que sejam também metabolizados por estas [91]. Por exemplo, a administração concomitante de cenobamato com fenitoína, fenobarbital ou clobazam, pode fazer com que a exposição a estes últimos fármacos aumente [90]. Considerando isto, pode ser necessária uma monitorização adicional dos níveis destes fármacos e uma redução da sua dose, para evitar possíveis reações adversas. Pelo contrário a administração de cenobamato com lamotrigina pode reduzir a exposição ao cenobamato sendo necessárias doses superiores do mesmo para se atingir a eficácia pretendida [90][91].

Podem, então, ser necessários ajustes de dose para limitar estas interações e reduzir efeitos adversos que advém das mesmas.

Utilização do Cenobamato como Fármaco de Última Linha – Evidência Clínica

Para avaliar eficácia e segurança clínica do cenobamato em casos de epilepsia farmacorresistente, foi realizada por Lattanzi *et al.* uma revisão sistemática e meta-análise. Esta avaliou o cenobamato como terapia adjuvante em casos de crises epiléticas focais. Neste caso os resultados mostraram que o fármaco, na dose de manutenção, levou a uma redução das crises epiléticas em pelo menos 50% em 50,1% dos doentes, quando comparado com o placebo, em que tal apenas ocorreu em 23,5% dos participantes (RR 2,18; IC 95% 1,67–2,85; $p < 0,001$) [92]. Um grande número de participantes no estudo mostrou também estar livre de crises epiléticas devido ao uso de cenobamato como terapia adjuvante [92].

Por outro lado, verificou-se que o tratamento concomitante com cenobamato e outro fármaco antiepilético aumenta a ocorrência de efeitos adversos ligeiros ou moderados, em comparação com o uso do placebo [92]. Efeitos adversos ocorreram em 76,9% dos pacientes tratados com cenobamato, em contraste com 66,8% dos pacientes sob placebo (RR 1,14, IC 95% 1,02–1,26; $p = 0,021$) [92]. Para além disso, a ocorrência de efeitos indesejáveis aumenta com o

aumento da dose de cenobamato administrada. A incidência de efeitos adversos pode ser reduzida com a titulação gradual da dose a administrar [92].

Consultando outra revisão sistemática e meta-análise, desta vez realizada por Konstantin *et al.*, voltou a verificar-se a eficácia do cenobamato e uma redução expressiva na frequência das crises epiléticas. Observou-se uma redução superior a 50% em 47,7% [37,79; 57,78] dos pacientes, e verificou-se uma ausência de crises em 16,2 % [8,38; 28,97] dos mesmos [93]. No total 68% [54,54; 79,07] dos pacientes com epilepsia farmacorresistente responderam de forma promissora ao tratamento [93].

Foi também avaliada a taxa de pacientes que permaneceram no estudo, isto é um bom indicador da tolerância ao fármaco bem como da sua eficácia. Neste caso 90% [85,40; 93,26] dos pacientes permaneceram no estudo até ao final [93]. Os efeitos adversos característicos deste fármaco foram observados em 57,3% [39,7; 73,2] dos pacientes [93].

O cenobamato é ainda um fármaco recente, que requer investigação adicional, porém, a informação disponível é homogênea e encorajadora no que toca à redução de crises epiléticas [91]. Sendo assim, o cenobamato é um fármaco que deve ser considerado quando na presença de pacientes com epilepsia farmacorresistente.

Conclusão

No geral, pode concluir-se que o cenobamato é um fármaco promissor, no que diz respeito ao controlo da epilepsia farmacorresistente, e inovador relativamente ao seu mecanismo de ação duplo. Este revelou-se eficaz ocorrendo uma redução significativa ou total das crises epiléticas.

Apesar de tudo, é necessário um cuidado acrescido na farmacoterapia adjuvante com este fármaco, dado que o mesmo pode interagir com outros antiepiléticos ou outra terapêutica do doente. Tendo isto em conta, o perfil de risco/benefício deve ser avaliado previamente ao tratamento com cenobamato. Para além disso, como dito anteriormente, o fármaco apresenta alguns efeitos indesejáveis que devem ser tidos em conta e que podem ser atenuados com a titulação gradual da dose.

Em suma, apesar de ser necessário continuar a avaliar, com dados a longo prazo, a sua eficácia, o cenobamato demonstra um avanço significativo e promissor no tratamento da epilepsia farmacorresistente, desde que o seu uso seja regular e cuidadosamente monitorizado.

Conclusão global

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas culmina na realização do estágio curricular. Esta é uma etapa essencial já que é o primeiro contacto direto com a prática profissional e permite-nos compreender a elevada responsabilidade associada à profissão. O estágio concede-nos a oportunidade de aprofundar os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso e possibilita-nos desenvolver novas competências, tanto científicas, como interpessoais.

No decorrer dos 6 meses de estágio e ao contactar tanto com a área de Farmácia Hospitalar como de Farmácia Comunitária, consegui perceber que apesar de distintas são ambas de elevada importância para a comunidade. Com a realização de ambos os estágios consegui adquirir uma visão mais abrangente do papel do farmacêutico nas duas áreas.

Ao longo do meu estágio em Farmácia Hospitalar, que decorreu ao abrigo do programa ERASMUS+, em Budapeste, consegui adquirir uma diferente perspetiva de como funcionava um sistema de saúde fora de Portugal. Consegui compreender as diferenças e semelhanças da Farmácia Hospitalar comparando as várias vertentes com o nosso país. Devido a estar na presença de uma língua e cultura com a qual não me encontrava familiarizada, este estágio, por um lado, revelou-se um desafio, mas também se mostrou uma experiência enriquecedora e de crescimento pessoal. Foi-me permitido realizar diversas atividades como, a gestão de medicamentos, a preparação de manipulados, a reconciliação da terapêutica e o acompanhamento, de perto, de alguns casos clínicos mais complexos que me permitiram alargar horizontes no que toca à relevância do farmacêutico hospitalar e do papel essencial que este desempenha.

Durante o estágio em Farmácia Comunitária percebi como o farmacêutico desempenha um papel importante como o profissional de saúde que se encontra mais próximo da comunidade. O contacto direto com o utente permitiu-me adquirir competências como a importância da comunicação clara, eficaz e empática com o utente. O farmacêutico consegue, devido a esta proximidade, desempenhar um papel central na promoção da saúde, na educação aos utentes para um uso responsável do medicamento e na prevenção da doença.

Tanto o estágio em Farmácia Hospitalar como em Farmácia Comunitária revelaram-se importantes e capacitaram-me com competências que me irão ajudar no meu futuro profissional, tanto na capacidade de trabalho em equipa, na tomada de decisões e na aquisição de conhecimento contínuo.

Bibliografia

1. Budapesti Szent Margit Kórház [Internet]. Szent Margit Kórház Hu. 2025 [citado em 10 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.szentmargitkorhaz.hu/>
2. Hungary data | World Health Organization [Internet]. WHO. [citado em 10 de abril de 2025]. Disponível em: <https://data.who.int/countries/348>
3. Epstein JB, Thariat J, Bensadoun RJ, Barasch A, Murphy BA, Kolnick L, et al. Oral Complications of Cancer and Cancer Therapy. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2012 Sep 12 [citado em 15 de abril 2025];62(6):400–22. Disponível em: <https://doi.org/10.3322/caac.21157>
4. Taylor M, Raja A. Oral candidiasis (thrush) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado em 15 de abril de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545282/>
5. Talapko J, Juzbašić M, Matijević T, Pustijanac E, Bekić S, Kotris I, et al. Candida albicans—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. Journal of Fungi [Internet]. 2021 Jan 22 [citado em 19 de abril de 2025];7(2):79. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7912069/>
6. PubChem. Nystatin [USP:INN:BAN:JAN] [Internet]. PubChem. 2012 [citado em 19 de abril de 2025]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/134980330>
7. Prasad R, Shah AH, Rawal MK. Antifungals: Mechanism of Action and Drug Resistance. Advances in Experimental Medicine and Biology [Internet]. 2016 [citado em 23 de abril de 2025];327–49. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-25304-6_14
8. Ritter J, Flower RJ, Henderson G, Yoon Kong Loke, Rang HP. Rang and Dale’s Pharmacology. 5th ed. Edinburgh: Elsevier;
9. Rai A, Misra SR, Panda S, Sokolowski G, Mishra L, Das R, et al. Nystatin Effectiveness in Oral Candidiasis Treatment: a Systematic Review & Meta-Analysis of Clinical Trials. Life (Basel, Switzerland) [Internet]. 2022 Oct 22 [citado em 23 de abril de 2025];12(11):1677. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362833/>
10. Gyógyszerészi cikkely [Internet]. [citado em 30 de abril de 2025]. Disponível em: https://ogyei.gov.hu/dynamic/2021_eFoNoVIII/Suspensio_nystatini_FoNoVIII_01_Gyogyszereszi_cikkely.pdf
11. Clopidogrel, 75mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>

- 12.** Furosemda, 40mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 13.** Oxcarbazepina, 300mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 14.** Amlodipina, 5mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 15.** Bisoprolol, 5mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 16.** Ramipril, 10mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 17.** Alprazolam. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 18.** Ibuprofeno, 600mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 19.** Tramadol + Paracetamol, 37.5mg + 325mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 20.** Piperacilina + Tazobactam, 4000mg + 500mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 15 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 21.** Shamaki GR, Markson F, Soji-Ayoade D, Agwuegbo CC, Bamgbose MO, Tamunoinemi BM. Peripheral Artery Disease: A Comprehensive Updated Review. Current Problems in Cardiology [Internet]. 2021 Dec [citado em 20 de maio de 2025];47(11):101082. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34906615/>
- 22.** 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases [Internet]. European Society of Cardiology. 2024 [citado em 20 de maio de 2025]. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>

- 23.** Sulodexida, 250 LSU. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 24 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 24.** Meropenem, 500mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 24 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 25.** Wellington ICU Drug Manual: Antibiotic Overview [Internet]. Wellington ICU Drug Manual. 2023; [citado em 24 de maio de 2025]. Disponível em: <https://drug.wellingtonicu.com/appendices/appendix5/>
- 26.** Kamada T, Satoh K, Itoh T, Ito M, Iwamoto J, Okimoto T, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Peptic Ulcer Disease 2020. Journal of Gastroenterology [Internet]. 2021 Feb 23;56(4):303–22. [citado em 29 de maio de 2025]. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00535-021-01769-0>
- 27.** Pantoprazol, 40mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; 2023; [citado em 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 28.** Ácido acetilsalicílico, 100mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 29.** Atorvastatina, 40mg. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 30 de maio de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
- 30.** DA, Alemu A, Abdukadir AA, Mohammed Husen A, Ahmed F, Mohammed B. Incidence of Urinary Tract Infection Among Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. INQUIRY: The Journal of Health Care Organization, Provision, and Financing [Internet]. 2023 Jan [citado em 15 de junho de 2025]; 60:004695802311687. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/00469580231168746>
- 31.** Foxman B. Urinary Tract Infection Syndromes. Infectious Disease Clinics of North America [Internet]. 2014 Mar [citado em 19 de junho de 2025];28(1):1–13. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891552013000743?via%3Dihub>
- 32.** Geerlings S, Köves B, Pilatz A, Medina-Polo J, Schneidewind L, Schubert S, et al. Urological Infections EAU Guidelines on [Internet]. 2025 [citado em 25 de junho de 2025]. Disponível em: https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-Guidelines-on-Urological-infections-2025_2025-05-24-110339_pxm.pdf

- 33.** Chuang L, Tambyah PA. Catheter-associated urinary tract infection. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2021 Aug [citado em 28 de junho de 2025];27(10). Disponível em: <https://www.jiac-j.com/action/showPdf?pii=S1341-321X%2821%2900210-5>
- 34.** Konwar M, Gogtay NJ, Ravi R, Thatte UM, Bose D. Evaluation of efficacy and safety of fosfomycin versus nitrofurantoin for the treatment of uncomplicated lower urinary tract infection (UTI) in women – A systematic review and meta-analysis. *Journal of Chemotherapy* [Internet]. 2021 Jun 21 [citado em 30 de junho de 2025];34(3):1–10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34151754/>
- 35.** Distrito de Bragança [Internet]. Gabinete de Estratégia e de Estudos. República Portuguesa - Economia; 2024 [citado em 5 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.gee.gov.pt/pt/lista-publicacoes/estatisticas-regionais/distritos-concelhos/braganca/3036-distrito-de-braganca/file~>
- 36.** Harris-Tryon TA, Grice EA. Microbiota and maintenance of skin barrier function. *Science* [Internet]. 2022 May 27 [citado em 9 de julho de 2025];376(6596):940–5. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35617415/>
- 37.** Tang X, Yang T, Yu D, Xiong H, Zhang S. Current insights and future perspectives of ultraviolet radiation (UV) exposure: Friends and foes to the skin and beyond the skin. *Environment International* [Internet]. 2024 Feb 1 [citado em 9 de julho de 2025];185(108535):108535–5. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0160412024001211>
- 38.** Gabros S, Nessel TA, Zito PM. Sunscreens and Photoprotection [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2023 [citado em 9 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537164>
- 39.** Salminen A, Kaarniranta K, Kauppinen A. Photoaging: UV radiation-induced inflammation and immunosuppression accelerate the aging process in the skin. *Inflammation Research* [Internet]. 2022 Jun 24 [citado em 12 de julho de 2025];71(7-8):817–31. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9307547/>
- 40.** Passeron T, Lim HW, Goh C -L., Kang HY, Ly F, Morita A, et al. Photoprotection According to Skin Phototype and dermatoses: Practical Recommendations from an Expert Panel. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* [Internet]. 2021 Jul 1 [citado em 15 de julho de 2025];35(7):1460–9. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8252523/>
- 41.** Guerra KC, Crane JS. Sunburn [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [citado em 15 de julho de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534837/>
- 42.** Resumo das Características do Medicamento - Tirzepatida [Internet]. [citado em 18 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pt.pdf

- 43.** Corrao S, Pollicino C, Maggio D, Torres A, Argano C. Tirzepatide against obesity and insulin-resistance: pathophysiological aspects and clinical evidence. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2024 Jun 24 [citado em 18 de julho de 2025];15. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1402583/full>
- 44.** Resumo das Características do Medicamento - Semaglutido [Internet]. [citado em 20 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf
- 45.** Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* [Internet]. 2022 May 17 [citado em 20 de julho de 2025];65(8):1251–61. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9112245/>
- 46.** Hani Raka Karrar, Mahmoud Ismail Nouh, Yousef Ismail Nouh, Nouh MA, Adel, Yousef Hassan Hemeq, et al. Tirzepatide-Induced Gastrointestinal Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* [Internet]. 2025 Sep 6; [citado em 23 de julho de 2025] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10614464/>
- 47.** Ordem dos Farmacêuticos. Compreender a Polimedicação [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. [citado em 25 de agosto de 2025]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/compreender-a-polimedicacao/>
- 48.** Hersberger KE, Boeni F, Arnet I. Dose-dispensing Service as an Intervention to Improve Adherence to Polymedication. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2013 Jul [citado em 27 de agosto de 2025];6(4):413–21. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1586/17512433.2013.811829?scroll=top&needAccess=true>
- 49.** Vicente A, Mónico B, Lourenço M, Lourenço O. Dose Administration Aid Service in Community Pharmacies: Characterization and Impact Assessment. *Pharmacy* [Internet]. 2021 Nov 24 [cited 2025 Sep 8];9(4):190. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/pharmacy9040190>
- 50.** Norma Geral - Preparação Individualizada da Medicação (PIM) [Internet]. Ordem dos Farmacêuticos. 2018 Oct [citado em 28 de agosto de 2025]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_pim_vfinal_30_nge_00_010_02_18_34827175bf58d479434f.pdf
- 51.** Raimi-Abraham BT, Garcia del Valle A, Varon Gálcerá C, Barker SA, Orlu M. Investigating the physical stability of repackaged medicines stored into commercially available multicompartiment compliance aids (MCAs). *Journal of Pharmaceutical Health Services Research* [Internet]. 2017 May 8 [citado em 28 de agosto de 2025];8(2):81–9. Disponível em: <https://core.ac.uk/download/pdf/81677399.pdf>

52. Taxa de obesidade - Portugal [Internet]. PORDATA. 2025 [citado em 1 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/pt/estatisticas/saude/estado-de-saude/taxa-de-obesidade>
53. Kessler C. Pathophysiology of Obesity. Nursing Clinics of North America [Internet]. 2021 Dec [citado em 1 de setembro de 2025];56(4):465–78. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0029646521000785?via%3Dihub>
54. Definition of Obesity [Internet]. Obesity Medicine Association. 2017 [citado em 1 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://obesitymedicine.org/blog/definition-of-obesity/>
55. SNS 24 [Internet]. Sns24.gov.pt. 2015 [citado em 1 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/pt/tema/doencas/doencas-cronicas/obesidade/>
56. World Health Organization. Body mass index (BMI) [Internet]. www.who.int. 2023. [citado em 1 de setembro de 2025] Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/topics/topic-details/GHO/body-mass-index>
57. Gjermani E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof M, Bundalian L, Katzmman JL, et al. Obesity—An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. Biomolecules [Internet]. 2021 Sep 29 [citado em 4 de setembro de 2025];11(10):1426. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11101426>
58. Kong Y, Yang H, Nie R, Zhang X, Zuo F, Zhang H, et al. Obesity: pathophysiology and therapeutic interventions. Molecular Biomedicine [Internet]. 2025 Apr [citado em 7 de setembro de 2025];6(1). Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12031720/>
59. Forzano I, Varzideh F, Avvisato R, Jankauskas SS, Mone P, Santulli G. Tirzepatide: A Systematic Update. International Journal of Molecular Sciences [Internet]. 2022 Nov 23 [citado em 9 de setembro de 2025];23(23):14631. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9741068/>
60. Tan B, Pan XH, Chew HSJ, Goh RSJ, Lin C, Anand VV, et al. Efficacy and safety of tirzepatide for treatment of overweight or obesity. A systematic review and meta-analysis. International Journal of Obesity [Internet]. 2023 Aug 1 [citado em 10 de setembro de 2025];47(8):677–85. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41366-023-01321-5>
61. Orlistato. Resumo das Características do Medicamento (RCM) [Internet]. Lisboa: INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.; [citado em 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.infomed.infarmed.pt>
62. Bansal AB, Al Khalili Y. Orlistat [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado em 10 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542202/>

- 63.** O'Meara S, Riemsma R, Shirran L, Mather L, ter Riet G. A systematic review of the clinical effectiveness of orlistat used for the management of obesity. *Obesity Reviews*. 2004 Feb;5(1):51–68.
- 64.** RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Liraglutido [Internet]. [citado em 12 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf
- 65.** Cerillo JL, Parmar M. Liraglutide [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2024 [citado em 13 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK608007/>
- 66.** Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Advances in Therapy* [Internet]. 2021 May 11 [citado em 15 de setembro de 2025];38(6):2821–39. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>
- 67.** Lin Q, Xue Y, Zou H, Ruan Z, Oi C, Hu H. Efficacy and safety of liraglutide for obesity and people who are overweight: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2022 Oct 5 [citado em 15 de setembro de 2025];15(12):1461–9. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2022.2130760>
- 68.** Xie Z, Yang S, Deng W, Li J, Chen J. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clinical Epidemiology* [Internet]. 2022 Dec [citado em 17 de setembro de 2025]; Volume 14:1463–76. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36510488/>
- 69.** Naltrexone/bupropion for obesity. *Drug and Therapeutics Bulletin* [Internet]. 2017 Nov [citado em 17 de setembro de 2025]; 55(11):126–9. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117992/>
- 70.** RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - Bupropiom+Naltrexona [Internet]. [citado em 18 de setembro de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_pt.pdf
- 71.** Apovian CM. Naltrexone/bupropion for the treatment of obesity and obesity with Type 2 diabetes. *Future Cardiology* [Internet]. 2016 Mar [citado em 18 de setembro de 2025];12(2):129–38. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2217/fca.15.79>
- 72.** Onakpoya IJ, Lee JJ, Mahtani KR, Aronson JK, Heneghan CJ. Naltrexone–bupropion (Mysimba) in management of obesity: A systematic review and meta-analysis of unpublished clinical study reports. *British Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2020 Feb 4 [citado em 20 de setembro de 2025];86(4):646–67. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31918448/>

- 73.** Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Review of Clinical Pharmacology* [Internet]. 2019 Nov 26 [citado em 22 de setembro de 2025];13(1). Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17512433.2020.1698291>
- 74.** Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2016; [citado em 24 de setembro de 2025]; 315(22):2424–34. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27299618>
- 75.** Cai W, Zhang R, Yao Y, Wu Q, Zhang J. Tirzepatide as a novel effective and safe strategy for treating obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers in Public Health* [Internet]. 2024 Jan 31 [citado em 24 de setembro de 2025];12. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38356942/>
- 76.** Asadi-Pooya AA, Brigo F, Lattanzi S, Ingmar Blumcke. Adult epilepsy. *The Lancet* [Internet]. 2023 Jul 1 [citado em 26 de setembro de 2025];402(10399). Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2823%2901048-6>
- 77.** Falco-Walter J. Epilepsy—Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Seminars in Neurology* [Internet]. 2020 [citado em 26 de setembro de 2025];40(06):617–23. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33155183/>
- 78.** Epilepsia e Generalidades [Internet]. Liga Portuguesa Contra a Epilepsia. 2021 [citado em 26 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://epilepsia.pt/epilepsia-e-generalidades/>
- 79.** Pong AW, Xu KJ, Klein P. Recent advances in pharmacotherapy for epilepsy. *Current Opinion in Neurology* [Internet]. 2023 Apr 1 [citado em 28 de setembro de 2025];36(2):77–85. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36762638/>
- 80.** S. Fisher R. The 2014 Definition of Epilepsy: A perspective for patients and caregivers // International League Against Epilepsy [Internet]. www.ilae.org. 2014 [citado em 28 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ilae.org/guidelines/definition-and-classification/the-2014-definition-of-epilepsy-a-perspective-for-patients-and-caregivers>
- 81.** Kanner AM, Bicchi MM. Antiseizure Medications for Adults With Epilepsy. *JAMA* [Internet]. 2022 Apr 5 [citado em 30 de setembro de 2025];327(13):1269. Disponível em: https://cchevent.site/wp-content/uploads/2024/04/36-1-jama_kanner_2022_rv_220006_1648650446.59983.pdf
- 82.** Vera-González A. Pathophysiological Mechanisms Underlying the Etiologies of Seizures and Epilepsy [Internet]. Czuczwar SJ, editor. PubMed. Brisbane (AU): Exon Publications; 2022 [citado em 30 de setembro de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK580618/>

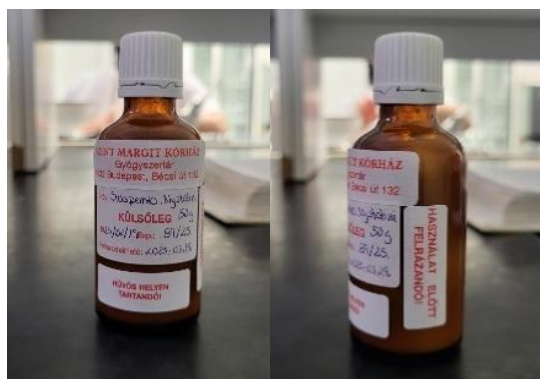
- 83.** Sumadewi NT, Harkitasari S, Tjandra DC. Biomolecular mechanisms of epileptic seizures and epilepsy: a review. *Acta Epileptologica* [Internet]. 2023 Nov 15 [citado em 30 de setembro de 2025];5(1). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s42494-023-00137-0>
- 84.** Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy & Behavior* [Internet]. 2018 Jan 1 [citado em 3 de outubro de 2025];78(78):57–61. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1525505017307825>
- 85.** Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI. Basic Mechanisms Underlying Seizures and Epilepsy [Internet]. Nih.gov. American Epilepsy Society; 2006 [citado em 3 de outubro de 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2510/>
- 86.** He R, Zhang J, Yu Y, Jizi L, Wang W, Li M. New Insights Into Interactions of Presynaptic Calcium Channel Subtypes and SNARE Proteins in Neurotransmitter Release. *Frontiers in Molecular Neuroscience* [Internet]. 2018 Jul 16 [citado em 7 de outubro de 2025];11. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/molecular-neuroscience/articles/10.3389/fnmol.2018.00213/full>
- 87.** Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant Epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Frontiers in Neurology* [Internet]. 2017 Jul 6 [citado em 7 de outubro de 2025];8. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28729850/>
- 88.** Mesraoua B, Brigo F, Lattanzi S, Abou-Khalil B, Al Hail H, Asadi-Pooya AA. Drug-resistant epilepsy: Definition, pathophysiology, and management. *Journal of the Neurological Sciences* [Internet]. 2023 Sep 15 [citado em 10 de outubro de 2025];452:120766. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X23002277>
- 89.** Löscher W, Klein P. The Pharmacology and Clinical Efficacy of Antiseizure Medications: From Bromide Salts to Cenobamate and Beyond. *CNS Drugs* [Internet]. 2021 [citado em 12 de outubro de 2025];35(9):935–63. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-021-00827-8>
- 90.** RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO – Cenobamato [Internet]. [citado em 15 de outubro de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/ontozry-epar-product-information_pt.pdf
- 91.** Roberti R, De Caro C, Iannone LF, Zaccara G, Lattanzi S, Russo E. Pharmacology of Cenobamate: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Drug–Drug Interactions and Tolerability. *CNS Drugs* [Internet]. 2021 May 16 [citado em 15 de outubro de 2025];35(6):609–18. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00819-8>
- 92.** Lattanzi S, Trinka E, Zaccara G, Striano P, Del Giovane C, Silvestrini M, et al. Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *CNS Drugs*

[Internet]. 2020 Aug 26 [citado em 18 de outubro de 2025]; Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00759-9>

93. Makridis KL, Kaindl AM. Real-world experience with cenobamate: A systematic review and meta-analysis. *Seizure: European Journal of Epilepsy* [Internet]. 2023 Nov 1 [citado em 18 de outubro de 2025];112:1–10. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1059131123002406>

Anexos

Anexo 1 - Apresentação final da Suspensão de Nistatina



Anexo 2 - Terapêutica do paciente antes da reconciliação da medicação

Fármaco	Posologia	Grupo farmacoterapêutico
Clopidogrel (75mg)	1-0-0	Anti-agregante plaquetário [11]
Furosemida (40mg)	1-0-0	Diurético da ansa (Anti-hipertensor)[12]
Oxcarbazepina (300mg)	1-0-1	Antiepilético e Anticonvulsante [13]
Amlodipina (5mg)	1-0-0	Bloqueador dos canais de cálcio (Anti-hipertensor) [14]
Bisoprolol (5mg)	1-0-0	Beta-bloqueador (Anti-hipertensor) [15]
Ramipril (10mg)	1-0-0	Inibidor da enzima conversora da angiotensina - IECA (Anti-hipertensor)[16]
Alprazolam (0,5mg)	0-0-1	Ansiolítico, sedativo e hipnótico [17]
Ibuprofeno (600mg), caso necessário	12/12 horas	Anti-inflamatório não esteroide [18]
Tramadol+Paracetamol (37,5mg + 325mg)	1-0-1	Analgésico [19]
Piperacilina + Tazobactam (4000mg + 500mg)	6/6horas	Antibiótico associado a inibidor das lactamases [20]

Anexo 3 - Terapêutica após reconciliação da medicação

Fármaco	Posologia	Grupo farmacoterapêutico
Ácido Acetilsalicílico (100mg)	1-0-0	Antiagregante [28]
Atorvastatina (20mg)	0-0-1	Antidislipidémico [29]
Sulodexida (250 LSU)	1-0-1	Anticoagulante [23]
Pantoprazol (40mg)	1-0-1	Inibidor da bomba de prótons [27]
Meropenem (500mg)	8/8 horas	Antibiótico carbapenémico [24]

Anexo 3 – Tabela das formações assistidas no decorrer do estágio em farmácia comunitária

Marca	Data
La Roche Posay	10/06/2025
CeraVe	10/06/2025
Vichy	10/06/2025
Bioderma	08/07/2025
A-DERMA	14/07/2025
Klorane	22/07/2025
René Furterer	22/07/2025
Filorga	01/08/2025

Anexo 4– Folder realizado no âmbito da Atividade 1 da Secção B

Outras dicas ^[4]

- Evitar a exposição solar entre as 12 e as 16 horas;
- Usar óculos de sol, chapéus e bonés que ajudem a proteger o rosto, lábios e olhos;
- Não expor crianças muito pequenas diretamente ao sol;
- Utilizar roupas de algodão frescas de preferência de cores claras;
- É importante beber água em abundância para controlar as perdas pela transpiração.

Cuidados a ter com queimaduras solares ^{[7][8]}

1. Mal se aperceba da queimadura não apanhe mais sol;
2. Tome um duche curto com água fria para aliviar a dor e a sensação de queimadura ou aplique compressas frias;
3. Utilize um creme hidratante pós solar ou aloé vera para acalmar a pele queimada;
4. Deve beber muita água para prevenir a desidratação;
5. Nos dias que se seguem não se exponha ao sol e use roupas largas que cubram a área queimada;
6. Caso a queimadura forme bolhas procure cuidados médicos.



Verão 2025

A proteção solar é essencial!

Evite as queimaduras e proteja a sua pele de doenças mais graves!



FARMÁCIA BEMSAÚDE

Realizado por Ana Luis Diz Barrosa, aluna do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas da FFUP
Com orientação de Dra. Eugénia Baptista

Farmácia Bem Saúde – Bragança



Verão 2025

Proteção Solar

Cuidados a ter para uma exposição solar mais segura!

FARMÁCIA BEMSAÚDE

A **exposição solar** é benéfica para o seu bem-estar, porém esta deve ser feita de **forma responsável** já que pode ter repercussões negativas tanto na pele como na sua saúde.

Assim, a **proteção solar** funciona como uma **medida preventiva** dos malefícios causados pela exposição ao sol.



O que é a radiação solar?

A radiação solar é constituída por vários tipos de radiação^[1]

- Ultra-violeta (**UV**) - UVA, UVB e UVC
- Infra-vermelhos (**IV**)
- Visível

As radiações UVA e UVB são as responsáveis pelos **danos causados à pele**.

Benefícios e malefícios da radiação solar

Benefícios: produção de vitamina D, melhoria no humor^[2]

Malefícios: Eritema (vermelhidão), queimadura, hiperpigmentação (manchas), efeitos imunossupressores, fotoenvelhecimento, lesões pré-malignas e cânceros cutâneos^[3]

Como escolher um protetor solar

O protetor solar é um **produto cosmético**, que se destina a ser utilizado na **prevenção dos malefícios** causados pela radiação solar.^[4]

- Escolher entre os protetores solares que ofereçam uma **ampla cobertura de radiações** (UVA e UVB).^[1]
- Usar sempre um protetor solar com um fator de proteção **adaptado ao tipo de pele (fototipo)** - peles mais claras necessitam de um fator de proteção (FPS) mais elevado.^[4]
- O fator de proteção escolhido para o rosto deve ser **superior** ao escolhido para o resto do corpo.^[4]
- Verificar a **resistência do protetor à água**, importante em atividades ao ar livre ou aquáticas.

Grupos de risco ^[5]

- **Crianças** - a pele é mais sensível à radiação
- **Idosos** - têm mais suscetibilidade a lesões cutâneas
- **Indivíduos com a pele muito clara**
- **Indivíduos com antecedentes familiares de cancro da pele**
- **Indivíduos com muitos sinais/sardas**



Recomendações de utilização ^{[4][6]}

- Usar protetor solar **todos os dias**, nas áreas mais expostas ao sol;
- Aplicar o protetor solar de forma **abundante e uniforme**;
- Aplicar o protetor solar entre **20 a 30 minutos antes** da exposição ao sol;
- Reaplicar o protetor solar **a cada 2 horas** e depois de nadar e transpirar;
- Usar proteção solar **mesmo nos dias nublados**, já que a radiação solar consegue atravessar as nuvens;
- É importante aplicar protetor solar **mesmo na sombra**, dado que a radiação solar reflete na água/areia e consegue atingir a nossa pele;
- Utilizar um **stick labial** com fator de proteção para a proteção dos lábios.





1. Introdução - Tirzepatida (Mounjaro®)



1. Introdução - Tirzepatida (Mounjaro®)^[1]

- Data da **primeira** autorização pela EMA: 15 de setembro de **2022**;
- **Medicamento** sujeito a **receita médica**;
- Não sujeito a comparticipação pelo Serviço Nacional de Saúde (SNS);
- Dado à escassez no mercado de produtos semelhantes a comercialização do Mounjaro® tem sido monitorizada pelo INFARMED.^[2]



2. Mecanismo de Ação^{[1] [3]}

MECANISMO DE AÇÃO DUPLO:

- Agonista dos recetores **GIP (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide)**
- Agonista dos recetores **GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1)**



5

MECANISMO DE AÇÃO DUPLO^[3]

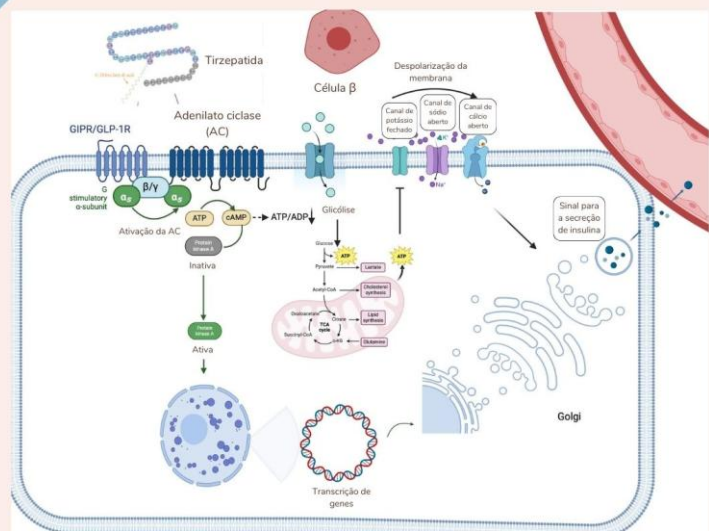


Figura 1 - Mecanismo de ação da tirzepatida adaptado de [2]⁶

CONSEQUÊNCIAS ^{[1] [3] [4]}

- ↑ secreção de insulina dependente da glucose; (GIP e GLP-1)
- ↑ sensibilidade à insulina; (GIP)
- ↓ concentrações de glucagon em jejum e pós-prandiais de uma forma dependente da glucose; (GLP-1)
- Atrasa o esvaziamento gástrico; (GLP-1)



- ↓ as concentrações de glicose em jejum e pós-prandiais;
- ↓ peso corporal e massa gorda corporal;

7

RESULTADOS ^{[1] [4]}

- Melhor controlo glicémico
- Regulação do apetite com conseqüente menor ingestão calórica
- Redução do peso corporal
- Regulação do metabolismo energético (modulação da utilização da gordura)



8

3. Indicações Terapêuticas ^[1]

Tratamento de adultos com diabetes *mellitus* tipo 2

- Em conjunto com uma dieta e exercício físico adequados;
- Pode ser usado em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos para a diabetes;

Controlo de peso

- Adjuvante a uma dieta com **redução** de teor calórico e em conjunto com **aumento** da atividade física;
- Índice de Massa Corporal (IMC) inicial $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (obesidade) ou $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ (excesso de peso) na presença de pelo menos uma comorbilidade relacionada com o peso;



4. Posologia e Administração ^{[1] [4]}

POSOLOGIA

- Dose inicial - 2.5mg, 1x/semana, durante 4 semanas, após aumentar para 5mg, 1x/semana;
- A dose pode sofrer incrementos de 2,5mg de 4 em 4 semanas;
- Doses de manutenção - 5mg, 10mg, 15mg;
- Dose máxima - 15mg, 1x/semana

ADMINISTRAÇÃO

- Administração subcutânea no abdômen, coxa ou parte superior do braço;
- Administração a qualquer hora do dia;
- Os locais da administração devem ser alternados de semana para semana;



OUTRAS NOTAS

DOSES EM FALTA - administrar o mais rapidamente possível (até 4 dias após dose em falta)
ALTERAÇÃO DO DIA DE ADMINISTRAÇÃO - intervalo de pelo menos 3 dias entre doses
CRIANÇAS - não há testes sobre a eficácia e segurança da tirzepatida nesta população
INSULINA - administração em local distinto ao da insulina

10



5. Reações adversas, precauções e contraindicações ^{[1] [5]}

Mais frequentes na titulação da dose

Reações adversas

MUITO FREQUENTES

- Náuseas, Diarreia, Vômitos, Dor abdominal, Obstipação
- Hipoglicemia (quando em terapia combinada)

FREQUENTES

- Reações de hipersensibilidade
- Tonturas
- Hipotensão
- Fadiga
- Distensão abdominal, Dispepsia, Flatulência, Refluxo gastroesofágico

Precauções

- Doentes com história de pancreatite
- Terapia combinada com secretagogos de insulina ou insulina - hipoglicemias
- Doença gastrointestinal grave

Contraindicações

- Hipersensibilidade à Tirzepatida ou aos excipientes que constituem o medicamento
- Gravidez (toxicidade reprodutiva)

Devemos estar atentos a sinais e sintomas referidos pelo utente, orientá-los e sempre que necessário procurar reavaliação médica! ¹¹

6. Interações medicamentosas ^[1]

A tirzepatida atrasa o esvaziamento gástrico!



↓ Concentração máxima e ↑ Tempo de absorção



- Medicamentos orais com um índice terapêutico estreito
- Medicamentos orais que requerem um início rápido de ação

12

7. Orientações na dispensa de Tirzepatida

1. **Como administrar** - orientar o utente quanto à correta utilização da caneta pré-cheia;
2. **Como conservar** - conservar no frigorífico (2°C – 8°C) e após a 1.^a utilização conservar fora do frigorífico a <30° C até 30 dias; ^[1]
3. O que fazer no **esquecimento da dose**;
4. Alertar sobre os possíveis **efeitos adversos**;
5. Aconselhar complementar a terapêutica com uma **alimentação equilibrada e exercício físico**.



13

8. Considerações finais

- A Tirzepatida é uma nova abordagem terapêutica para a diabetes tipo 2 e tratamentos de controlo de peso;
- A farmácia comunitária tem um papel fundamental no esclarecimento ao utente devido à sua proximidade com o mesmo;
- A comunicação com o utente sobre o **uso correto, segurança, armazenamento e efeitos adversos** da tirzepatida contribui para uma **maior eficácia e adesão ao tratamento**;
- Sendo um medicamento recente é importante a atualização da equipa sobre as novidades relativas ao mesmo.



14

9. Bibliografia

1. Resumo das Características do Medicamento - Tirzepatida [Internet]. [Acedido a 14 de julho de 2025]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pt.pdf
2. SIC Notícias. IGAS abre processo de esclarecimento sobre comercialização de antidiabético Mounjaro [Internet]. SIC Notícias. 2025 [Acedido a 15 de julho de 2025]. Disponível em: <https://sicnoticias.pt/saude-e-bem-estar/2025-04-15-igas-abre-processo-de-esclarecimento-sobre-comercializacao-de-antidibetico-mounjaro-1ae897bd>
3. Corrao S, Pollicino C, Maggio D, Torres A, Argano C. Tirzepatide against obesity and insulin-resistance: pathophysiological aspects and clinical evidence. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 24 Jun 2024 [Acedido a 15 de julho de 2025];15. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1402583/full>
4. Karagiannis T, Avgerinos I, Liakos A, Del Prato S, Matthews DR, Tsapas A, et al. Management of type 2 diabetes with the dual GIP/GLP-1 receptor agonist tirzepatide: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* [Internet]. 2022 May 17 [Acedido a 16 de julho de 2025];65(8):1251–61. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9112245/>
5. Hani Raka Karrar, Mahmoud Ismail Nouh, Yousef Ismail Nouh, Nouh MA, Adel, Yousef Hassan Hemeq, et al. Tirzepatide-Induced Gastrointestinal Manifestations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus* [Internet]. Acedido a 16 de julho de 2025; Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10614464/>

OBRIGADA!



Ana Luís Diz Barrosa
Aluna do Mestrado Integrado em
Ciências Farmacêuticas da Faculdade
de Farmácia da Universidade do Porto

Anexo 6 – Exemplo de Relatório de Posologias para a Preparação Individualizada de Medicação

Relatório de posologias

Farmácia Balcao

Tel.: - Fax:

Id:

Piso:

Particulares SS

Data de produção:

Medicamento	Início	Fim	Tratamento semanal	Pos. var.	JEJUM	JANTAR	DEITAR										Comentário
Alprazolam Pazolam 1 mg Comprimidos 1	-	-					1										CNP:
Carvedilol Ratiopharm 6.25 mg 60 unidade	-	-			1	1											CNP:
Coversyl 10 mg 10 mg 30 unidade(s)	-	-			1												CNP:
Eutirox 0.025 mg 60 unidade(s)	-	-			1												CNP:
Finasterida Ratiopharm 5 mg Comprimido	-	-				1											CNP:
Lasix 40 mg 60 unidade(s)	-	-			0,5												CNP:
Memantina Tecnigen 20 mg 28 unidade(s)	-	-			1												CNP:
Quetiapina Rocoz 25 mg 20 unidade(s)	-	-					0,5										CNP:
Tansulosina Reliva 0,4 mg C psulas de lib	-	-				1											CNP:

Data de criação 04/08/2025 10:26:11

Página 1

Anexo 7 - Programa STS e preparação de um tabuleiro exemplo para fármacos de baixa rotação



Anexo 8 - Suporte para verificação do rolo de alvéolos pelo farmacêutico



Anexo 9 - Exemplo de Comprovativo de Entrega de Produção da Preparação Individualizada de Medicação

Comprovativo de entrega de produção

Tel - Fax :

Farmacia Balcao

Data de produção : 04/08/2025

Data de entrega :

Farmacia

Nome do paciente	Data de início tm.	Data de fim tm.	Número de parafusos dia/hora	Ok	Centro	Ok	Comentarios
	06/08/2025	19/08/2025	42	☐		☐	
			42	☐		☐	

Número de paciente(s) : 2

Farmacêutico

Data :
Assinatura :
Comentário :

Instituição :

Data :
Assinatura :
Comentário :

Data de criação 04/08/2025 10:28:19
Página 1



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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