



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Catarina Almeida Henriques

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Catarina Almeida Henriques

Ospedale Mauriziano Umberto I

fevereiro de 2023 a abril de 2023 (01/02 a 02/04)

Farmácia Santa Catarina

abril de 2023 a agosto de 2023 (11/04 a 10/08)

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Eleonora Cerutti

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Helena Leão

Setembro de 2023

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 o 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, 24 de Agosto de 2023

Catarina Almeida Henriques

Resumo

O presente relatório surge no âmbito da unidade curricular Estágio, enquanto objeto de avaliação, para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e, consequente, obtenção do respetivo grau de Mestre do mesmo.

O estágio curricular decorreu ao longo de um período temporal de 6 meses, tendo sido iniciado na Farmácia Hospitalar do Hospital Mauriziano Umberto I, em Turim, Itália, através do Programa Erasmus+ (fevereiro a abril de 2023) e concluído na Farmácia de Santa Catarina, no Porto (abril a agosto de 2023).

A nível estrutural, o relatório encontra-se, essencialmente, dividido em duas partes. A Parte I denominada de “Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular” que retrata o ambiente do estágio propriamente dito bem como as experiências testemunhadas e encontra-se dividida em Secção A (Farmácia Hospitalar) e Secção B (Farmácia Comunitária). A nível da Secção A, as atividades a destacar relacionam-se com a Imunoglobulina humana normal, a perceção dos utentes relativamente a Medicamentos Biossimilares e uma análise de dados relativamente ao uso de Abatacept em doentes reumáticos. Na Secção B, as atividades de maior relevo relacionam-se com a preparação de comprimidos sublinguais manipulados, a realização de um Rastreio Cardiovascular e um Aconselhamento Farmacêutico relacionado com a Sertralina. A Parte II denominada de “Temas de desenvolvimento” é focada em dois projetos elaborados por mim de interesse para o local de estágio, nomeadamente em Farmácia Comunitária, desenvolvidos e fundamentados com bases científicas sólidas, sendo estes “A intolerância à Lactose: etiologia, mecanismo genético e medidas a adotar” e “O uso de um spray nasal no tratamento do Transtorno Depressivo Maior: a Escetamina”.

Tendo em conta os diferentes pontos abordados no relatório e o objetivo do mesmo, foi-me permitido a aquisição de novos conhecimentos, o desenvolvimento de diferentes capacidades e a perceção da importância e versatilidade do papel do Farmacêutico nas diferentes áreas.

Agradecimentos

O culminar de um curso de 5 anos envolve a presença e intervenção de imensas pessoas dignas de agradecer, o que resultaria numa lista extensa de agradecimentos e ainda assim não seria suficiente. Portanto, deixo um sincero obrigado de uma forma mais global a todos os intervenientes:

- Aos meus pais;
- À Casa de Farmácia;
- Ao meu ano;
- Aos meus amigos;
- Às Sirigaitas;
- Às restantes Associações e Núcleos na qual estive envolvida;
- À minha orientadora Prof. Doutora Susana Casal;
- À equipa da Farmácia do Hospital Mauriziano Umberto I;
- À Farmácia de Santa Catarina;
- A todos os restantes.

*“Parto rumo à maravilha
Rumo à dor que houver pra vir
Se eu encontrar uma ilha
Paro pra sentir
E dar sentido à viagem
Pra sentir que eu sou capaz
Se o meu peito diz coragem
Volto a partir em paz”*

Capitão Romance, Ornatos Violeta

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	ix
Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECTION A: Hospital Pharmacy.....	1
1. Contextualization of the Curricular Internship.....	1
2. Schedule and its explanation	1
3. Developed activities	4
3.1. Human Normal Immunoglobulin: Privigen vs Flebogamma	4
3.2. Evaluation of the perception of patients who start a new treatment with a Biosimilar	6
3.3. Evaluation of the outcome of a Swap in rheumatic patients' therapy with Abatacept	8
SECÇÃO B: Farmácia Comunitária	12
1. Contextualização do Estágio Curricular	12
2. Cronograma de atividades e sua explicação	12
3. Atividades desenvolvidas	15
3.1. Preparação de comprimidos sublinguais multivitamínicos para doentes com síndromes de má absorção	15
3.2. Rastreio Cardiovascular a funcionários de uma empresa estilo <i>Call Center</i>	17
3.3. Aconselhamento farmacêutico relativo a efeitos adversos da Sertralina	19
Parte II. Temas de desenvolvimento	22
Tema 1: A intolerância à Lactose: etiologia, mecanismo genético e medidas a adotar.....	22
1. Introdução.....	22
2. Lactose e a sua presença na atualidade	22
3. Etiologia da Intolerância à Lactose	23
4. Diferença entre intolerância alimentar e alergia alimentar	25

5. Mecanismo genético associado à Intolerância à Lactose	26
6. Medidas a adotar perante uma Intolerância à Lactose	29
7. Conclusão	32
Tema 2: O uso de um spray nasal no Transtorno Depressivo Maior: a Escetamina	33
1. Introdução	33
2. Transtorno Depressivo Maior	33
3. A Escetamina	36
4. O uso da Estamina no tratamento do Transtorno Depressivo Maior	41
5. Conclusão	43
Conclusão Global	45
Bibliografia	46
Anexos	54

Índice de Figuras

Figure 1 – Diagram of the different Departments/Areas of Mauriziano Umberto I Hospital Pharmacy	1
Figura 2 – Prevalência, em percentagem (%), da Intolerância à Lactose	24
Figura 3 - Representação da base genética envolvida no gene da lactase no período de amamentação e no período de desmame em ambos os fenótipos, adaptada de Anguita-Ruiz et al (2020)	29
Figura 4 – Enantiómeros da Cetamina	36
Figura 5 - Possível mecanismo de ação de (R,S)-cetamina, adaptado de Chen et al (2023).	39

Índice de Tabelas

Table 1 - Departments/Areas of the Hospital's Pharmacy seen and the respective period of time	2
Table 2 - Summary table of the main differences between Privigen and Flebogamma	5
Table 3 - Results about general patient data included in the analysis	10
Table 4 - Results of the period of time pre-Abatacept	11
Table 5 - Results of the period of time after-Abatacept	11
Tabela 6 - Atividades e experiências na Farmácia Santa Catarina e respetivo período temporal	13
Tabela 7 - Vitaminas lipossolúveis, suas principais funções no organismo e sintomas em caso de déficit	15
Tabela 8 - Parâmetros avaliados no Rastreo Cardiovascular e respetivos valores de referências	18
Tabela 9 - Sintomatologia associada à intolerância à lactose	23
Tabela 10 - Classes de antidepressivos no atual arsenal terapêutico	36
Tabela 11 - Esquema de tratamento e posologia da escetamina, consoante a indicação terapêutica	37

Índice de Anexos

Anex 1 - Assessment of the patient perception regarding the use of Biosimilars	54
Anexo 2 - PowerPoint Formação Equipa da Farmácia	55

Lista de abreviaturas

ACC – *American College of Cardiology*

AHA – *American Heart Association*

AIFA - *Agenzia Italiana del Farmaco*

AMPA – Ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxalpropiónico

bDMARD - *Biologic disease-modifying antirheumatic drug*

cDMARD - *Conventional disease-modifying antirheumatic drug*

Cdx-2 – Homeobox 2 tipo caudal

CSG3 – Cinase da sintetase de glicogénio 3

DGAV – Direção Geral da Alimentação e Veterinária

DGS – Direção Geral de Saúde

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DSM – Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

EADMA – Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Asberg

EAS – *European Atherosclerosis Society*

EFSA – Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar

EMA – Agência Europeia do Medicamento

ESC – *European Society of Cardiology*

EULAR – *European League Against Rheumatism*

FDNC – Fator neurotrófico derivado do cérebro

FeE2 – Fator eucariótico de elongação 2

FUT – Fucosiltransferase

GABA – Ácido γ -aminobutírico

HNF1- α – Fator nuclear do hepatócito 1- α

IMC – Índice de massa corporal

IRSN – Inibidor da recaptação da Serotonina e Norepinefrina

ISRS – Inibidor seletivo da recaptação da Serotonina

MCM6 – componente 6 do complexo de manutenção minicromossómico

MTX – *methotrexate*

NMDA – N-metil-D-aspartato

Oct-1 – Fator de transcrição octâmero 1

OMS – Organização Mundial de Saúde

Pdx1 – Homeobox 1 pancreático e duodenal

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SNC – Sistema Nervoso Central

SSZ – *sulfalazine*

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TED – Terapia eletroconvulsiva

TNF – Fator de necrose tumoral

tsDMARD – *Targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drug*

5-HT - Serotonina

Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

⇒ SECTION A – Hospital Pharmacy

1. Contextualization of the curricular Internship

Mauriziano Umberto I Hospital is a provincial reference center (HUB) in Turin, Italy that, due to its multispecialized structure with a high-care complexity, is one of the most relevant in the Piedmont Region, with the capacity to accommodate 470 beds. It presents the following general division: Structural Chirurgical Department; Functional Department of Emergency and Reception; Medical Structural Department, in which Onco-Hematology, Cardiology, Immunology and Rheumatology Complex Structures stand out as most impactful areas; and Structural Diagnostics/Services Department, which includes the Hospital Pharmacy.¹

Through the Erasmus+ Program and Turin's University, I had the opportunity to do a 2-month Internship (February 1st to April 2nd), under the orientation of Dr. Eleonora Cerutti, in this Hospital Pharmacy, whose Director responsible for all the Pharmaceutical Services is Dr. Annalisa Gasco.

The Hospital Pharmacy is portrayed by the figure of an attentive and proactive Pharmacist (currently with 17 pharmacists) and presents a division, schematized in Figure 1, that follows 3 key concepts: the Mercantile Pharmacy; the Clinical Pharmacy, that includes services that promote the safe, effective and economical use of drugs; and Pharmaceutical Care as in multidisciplinary approach that focuses on the patient to obtain positive results for the patient himself. Therefore, this was an experience that allowed me to understand the role of the Pharmacist in a different country and health system compared to the Portuguese example.

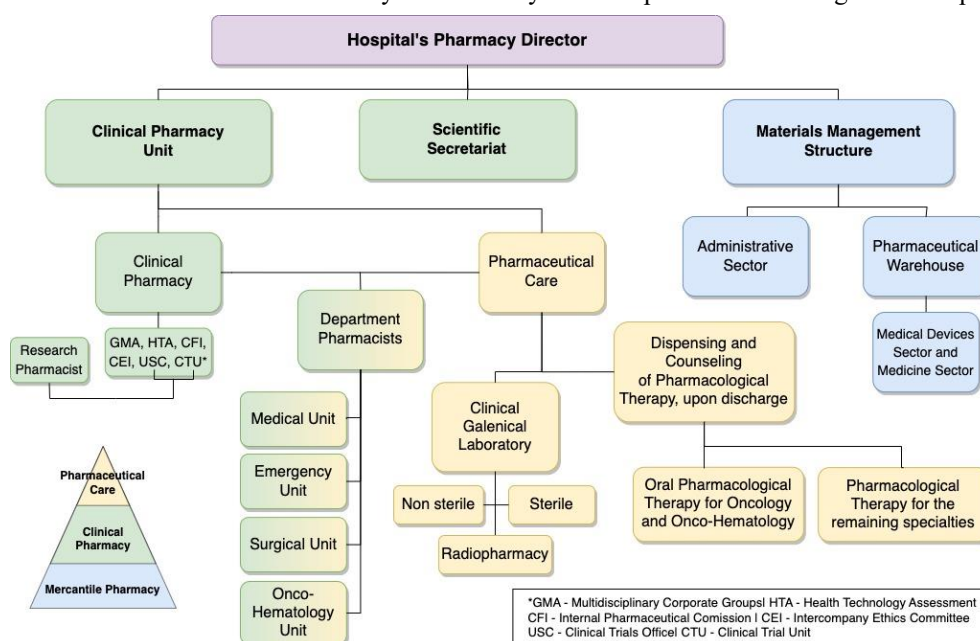


Figure 1 - Diagram of the different Departments/Areas of Mauriziano Umberto I Hospital Pharmacy¹

2. Schedule and its explanation

Through a rotational system throughout my internship (Table 1), I got to know about the diverse functions and experiences of the different areas belonging to the Hospital Pharmacy and how they all connect and work as interdependent smaller parts.

Table 1 - Departments/Areas of the Hospital's Pharmacy seen and the respective period of time.

Period	Department/Units of the Pharmacy
weeks 1-4	Medical Unit
week 5	Antiblastic Drugs Unit: Dispensing and Counseling of Oral Pharmacological Therapy for Oncology and Onco-Hematology, Onco-Hematology Unit and Clinical Galenical Laboratory Sterile
week 6	Materials Management Structure - Pharmaceutical Warehouse
week 7	Clinical Galenical Laboratory Non-Sterile
week 8	Clinical Trial Unit - Research Pharmacist
week 9	Dispensing and Counseling of Pharmacological Therapy

From a general point of view, Mauriziano Umberto I is a hospital that has diverse specialties and services that make weekly medicine and medical devices requests, so one of the main responsibilities of the Pharmacist is to verify them but also interact with the different clinicians, forming a health care team, with the aim of providing the most appropriate treatment. This is a task divided by the Pharmacists of the different units: Medical, Emergency, Surgical and Onco-Hematology Units. Some requests of drugs, such as antibiotics, high-cost drugs, recent drugs and outside the hospital's Pharmaceutical Handbook drugs, require special attention from the Pharmacist and may have to be inserted into Pharmacovigilance Programs. Besides this assignment, the Pharmacist has many other responsibilities according to its department or unit that will be described below.

- Medical Unit

I spent a significant part of my internship in this unit because, as the name recalls, this area of the Pharmacy is more associated with the medical field and it allowed me to have a better understanding of the Hospital's environment and the interventional role of the Pharmacy in it but also the Italian's wealth system and the Italian Medicines Agency (AIFA). Alongside the pharmacists of this department, I went to a few short lectures with the aim of addressing current pathologies and forms of treatment with the input of the Pharmacy and discuss some recent studies with relevant conclusions to provide a continuous formation of the hospital's wealth professionals. The Pharmacist is also included, along with nurses and doctors, in meetings where the condition and treatment of certain patients are discussed and what measures should be taken. Besides the previous meetings, the Pharmacy also has a few reunions with pharmaceutical industry representatives who intend to promote new drugs or new indications for already existing drugs and the Pharmacists assess the relevance of the drug and whether it's a possibility or not to insert it in the hospital's Pharmaceutical Handbook. In addition to the previous functions, this area of the Pharmacy is also responsible for leading internal research and studies, deliberately or at someone's request, in order to, for example, understand the outcome of certain treatments.

- Dispensing and Counseling of Pharmacology Therapy, upon discharge

In the hospital, the direct distribution of pharmacological therapy only happens when a patient is discharged by recovery or after an ambulatory specialty appointment. The therapy given to the patients includes some specific drugs: drugs only distributed in public facilities, for rare diseases, off-label, sterile and in AIFA monitoring, among others. The Pharmacist is responsible for providing all the Pharmaceutical Care associated with the therapy dispensation.

⇒ Oral Pharmacological Therapy for Oncology and Onco-Hematology:

In this unit, occurs the dispensing of oral therapy for patients of these specific specialties and the counseling towards it with the aim of therapeutically educating them and answering any of their questions. This therapy

dispensed can be the “main” treatment, such as oral chemotherapy, but also adjuvant therapy, such as antiemetics. Regarding the chemotherapy treatment, there is a tighter pharmacovigilance control due to the economic expenses of these drugs. The Pharmacist of this area must be extremely informed and updated towards oncological therapy since, for example, oncologists frequently request the pharmacist’s advice about certain treatments. I also had the opportunity to go to a few Gastroenterology Oncology consultations on behalf of a special multidisciplinary program, that includes the Pharmacist, where the diverse professionals give their inputs in the patient’s treatment and can have a more direct contact with him.

- Onco-Hematology Unit and Clinical Galenical Laboratory Sterile

These 2 units are interdependent and differ from the previous one in the sense that they handle the non-oral oncology treatments. The Pharmacist is responsible for the entire process of preparing antitumoral drugs: elaboration of protocols, selection of the medicinal specialties and evaluation of the medical devices to be used in the preparation of treatments, validation of the medical prescription, preparation and the final product and training the technical personnel in charge of the preparation. It’s in the Clinical Galenical Laboratory Sterile that the preparation occurs, where there exists a robot in charge of preparing most of the antitumoral therapy in a more precise way and the technicians prepare manually the therapy with more sensible drugs.

- Clinical Galenical Laboratory Non Sterile

In this laboratory takes place the galenical preparation of many pharmaceutical forms that may arise by a request of a medical specialty or by the pharmacist’s will. Therefore, it’s an area associated with Pharmaceutical Technology through experimentation and very bibliographic research. However, the products can only be prepared if they’re not available on the market or if they’re in a shortage state. In this laboratory, I had the opportunity to prepare capsules, gels and syrups.

- Materials Management Structure - Pharmaceutical Warehouse

The Warehouse is divided in 2 main sectors: the Medicine Sector and the Medical Devices Sector. For each sector there’s a responsible Pharmacist for its management regarding the frequent control of all the requests that come in but also the control of the drugs or medical devices that need to be restocked. The Pharmaceutical Warehouse has its own internal logistics and has been evolving towards the informatization field. The Medicine Sector is constituted by a Robot capable of preparing all of the requests made by the different wards due to its functioning in storing, releasing and restoring the different drugs, which leads to a more practical and computerized process.

- Clinical Trial Unit

In the hospital, several clinical trials are carried out and so exists a Pharmacist responsible for the management of all the experimental drugs in all its phases: reception of the experimental drug, qualitative-quantitative verification and its correct storage according to the established protocol. The Pharmacist is also required to record the arrival and dispensing of all samples with the guarantee of accessibility to all documentation related to the movements of the experimental drugs. Furthermore, the Pharmacist participates in the drafting of these clinical trials and also plays an important role as a promoter due to its vast knowledge in this area.

3. Developed activities

3.1. Human Normal Immunoglobulin: Privigen vs Flebogamma

Contextualization:

In Italy, public contracts of every region must follow specific rules and respect certain basic principles, such as free competition, cost-effectiveness efficiency and quality of execution principles in order to rationalize the public spending, that are more detailed in the Italian Public Contracts Code. These regulated public contracts also cover the health area, more specifically the acquisition of medicines for public health entities such as hospitals, so due to the dynamic involved in this whole process there are frequent changes in the drug contracts that lead to changes in the Hospital's Therapeutic Handbook.^{2,3}

Since the Pharmacist is the expert in drugs, he is the source of information when any doubt arises concerning these drug changes in the Hospital's Handbook by other health professionals. Therefore, this activity emerges from a question made by the Immunology clinicians to the Pharmacy regarding the differences between the new commercial brand of intravenous human normal immunoglobulin that was inserted in the Handbook (Flebogamma) and the removal of the previous brand (Privigen), that lead to the Pharmacists asking me to do a research about these two brands in order to provide a sustained answer.

Development/Intervention:

In the Piedmont region, in which Mauriziano Umberto I Hospital belongs, SCR Piedmont (*Società di Committenza Regionale*) is the society responsible for putting into practice the Public Contracts Code. Regarding the drug supply procedures, the contracting authorities must provide a balance between the short-term need to purchase the pharmaceutical product but also the long-term need to maintain the competition. The acquisition of a certain medicine over others is based on criteria related to the offer with the lowest price or the most economically advantageous offer, which evaluates not only the price but also other elements like quality, technical merit, security of the supply, among others.^{2,3}

At the time of my internship, there was a change in the brands of intravenous human normal immunoglobulin inserted in the Hospital's Handbook due to new drug contracts and the previous medicine Privigen was removed from it and Flebogamma was inserted. Since human immunoglobulin is one of the most used substances in the Immunology Specialty, a complete and correct knowledge about both of brands is required due to the complexity of the pathologies of the patients involved.

Human normal immunoglobulin is obtained and prepared through human plasma from about 1000 donors and is mainly constituted by immunoglobulin G (IgG) with a wide spectrum of antibodies associated. The present IgG subclasses have a proportional distribution compared to the native human plasma and with the sufficient doses might be capable of restoring low levels of immunoglobulin G to normal values. Human normal immunoglobulin can be used in replacement therapy in primary immunodeficiencies syndromes (PID) that present impaired antibody production and in secondary immunodeficiencies (SID) with recurrent infections, ineffective antimicrobial treatment and proven specific antibody failure or levels of IgG < 4 g/L. However, it can also be used as an immunomodulator of certain pathologies/syndromes, but its mechanism of action it's not fully comprehended.^{4,5}

Resorting to the Summary of Product Characteristics of both medicines, I assembled the necessary data and elaborated a table (table 2) with the main differences between the 2 brands of Human Immunoglobulin,

including those that might be more relevant for the Immunology doctors and nurses, such as information related to the administration. Although this table was intended to provide answers to the Immunology department, it led to more questions regarding the possibility of acquiring the previous medicine, Privigen, in some specific cases, since, for example, the difference of IgA levels in the drugs is relevant to certain patients and there are patients that prefer to continue the previous treatment. To which the Hospital Pharmacy responded that in particular cases it's possible if the prescribing physician shows literature and clinical data that support its decision, including this table for example.

Table 2 - Summary table of the main differences between Privigen and Flebogamma.^{4,5}

	Privigen	Flebogamma
Composition	1 mL contains 100 mg of human normal immunoglobulin - (100 mg/mL)	1 mL contains 50 or 100 mg of human normal immunoglobulin, according to the concentration - (50 mg/L or 100 mg/L)
% Distribution of IgG subclasses	IgG1 – 69% IgG2 – 26% IgG3 – 3% IgG4 – 2%	IgG1 – 66,6% IgG2 – 28,5% IgG3 – 2,7% IgG4 – 2,2%
IgA content	25 mcg/ml	50 mcg/ml
Therapeutic indications	Similar indications with variation in the age range of the children:	
	Children from 0-18 years.	Children from 2-18 years. Flebogamma is contraindicated in children with < 2 years.
Method of administration	Intravenously: → initial rate: 0.3 mL/kg bw/h (first 30 minutes). That can be gradually increased up to a maximum of 4.8 mL/kg bw/h; → in PID patients the rate can be increased gradually up to 7.2 mL/kg bw/h; → if dilution is desired: Privigen can be diluted with 5% glucose solution to a final concentration of 50 mg/ml (5%).	Intravenously: → initial rate of 0.01-0.02 mL/kg/minute for the first 30 minutes. That can be gradually increased up to a maximum of 0.1 mL/kg/minute; → there are no indications for dilution.
Excipients	L-proline, Water for injections, HCl, NaOH	D-sorbitol, Water for injections
Osmolality	320 mOsm/kg	240-370 mOsm/kg
Contraindications	Present the same contraindications except the following:	
	Type I or II hyperprolinaemia	Fructose Intolerance
Stability	Do not store above 25°C. Stability after dilution: immediate use is recommended.	Do not store above 30°C
Precautions	The product must be at ambient or corporal temperature before use.	

Conclusion:

The Italian regional competition between the public contracts has a great influence in the acquiring and availability of drugs that can be inserted in the Hospital's Pharmaceutical Handbook, which leads to the search for answers in Hospital pharmacy when changes happen since the Pharmacist has a lot of knowledge about this matter but also the drugs themselves.

The replacement of Privigen by Flebogamma was not a direct swap between one brand to another, given the visible differences between both in terms of the IgGs and the concentration of IgA. Although they do not appear to be so drastic, these differences in immunological pathologies are enough to influence the outcome of the treatment and even potentially trigger adverse effects in certain patients. So, even though Privigen is no longer in the Hospital's Therapeutic Handbook, in some cases it's still necessary and has to be acquired with the help of the Hospital's Pharmacy. Therefore, the exchange between Privigen and Flebogamma is a perfect example in which the Pharmacist has an extremely active role and works as an intermediary between the institution he represents but also intercedes for the needs of other professionals or departments in order to acquire the necessary treatment for the patient after a deep evaluation of the situation.

3.2. Evaluation of the perception of patients who start a new treatment with a Biosimilar

Contextualization:

Besides the fact that the Pharmacist is the greatest specialist in drugs, the Pharmacist also has the duty to contain institutional costs and intercede for less expensive approaches when they're available and are an option. Therefore, the Pharmacist works as an intermediary between the patient and the institution in which he operates.⁶ Since the Biosimilar field has been growing due to economic reasons regarding the fact that there are less costs involved in its Investigation and Development, over the past years these have been more acquired and inserted in the hospital's Pharmaceutical Handbook. Currently, therapies involving Biosimilars in Mauriziano Hospital are used in Rheumatology, Gastroenterology and Oncology areas. So, this activity emerges in order to perceive if the patients that have started therapy with Biosimilars understand this concept or if there are any misconceptions towards it that may influence the outcome of the therapy.

Development/Intervention:

As the name recalls, a Biosimilar is a similar version of a biologic reference drug (originator), thus it has to be rigorously tested and well documented in order to show that it has the same levels of quality, safety and efficacy as its originator. These are not considered generic like as it happens in small molecules, since a Biosimilar is not an exact chemical replica of the reference drug, it's a highly similar product but not identical. Therefore, the protein-based structure of these biologic drugs may be slightly different due to, for example, different manufacturing processes. However, like the generic medicines, Biosimilars turn out to present lower costs associated with their development, which is extremely relevant especially in the Biologic Therapy field and so are considered promising options.

The exchange from a prior therapy to a Biosimilar can be classified as a medical switch or a non-medical switch. A medical switch intends to improve the benefit of a patient's treatment, so the therapy is exchanged at the physician's discretion. There are many reasons that could lead to a medical switch: changes in the disease activity, intolerability issues and adverse effects (like injection related reactions), but also reasons related to the convenience and preferences of the patient.

Instead, a non-medical switch happens when a therapy without any associated negative effects is changed to another. This switch does not result from a lack of safety, efficacy or convenience towards the prior therapy, it comes with the aim of mitigating costs or to overcome logistical reasons related to acquisition of the drug in

order to guarantee the continuous supply of the same type of drug. Therefore, a non-medical switch arises due to reasons external to the patient.^{7,8,9}

Although the Biosimilars present the advantage of having more reasonable costs as previously mentioned, it has been shown that patients that do switch to a Biosimilar have higher discontinuation rates compared to those who maintain the treatment with a reference drug.[9] This is highly associated with the nocebo effect. The nocebo effect emerges from patients' negative expectations and misconceptions regarding the Biosimilar therapy that lead to negative clinical outcomes. This effect is a direct cause of the psychosocial context and is affiliated with the idea that a cheaper therapy results in a lower quality drug originating a reluctance to the switch since the beginning of the treatment. Non-medical switches are widely associated with the nocebo effect. However, the nocebo effect is a process difficult to "measure" and so it's very complex to understand if this effect is applicable to certain pathophysiological mechanisms. Currently, this data is obtained through the evaluation of neurobiological pathways that might be linked to the patients' negative perception and the assessment of neuroanatomical regions involved in the nocebo effect. Nevertheless, these are methods that require more research and studies.^{6,9,10}

In Sweden, a study was developed with a large sample of patients with the goal of comparing the results of patients doing a first-ever treatment with reference drugs with those who performed a non-medical switch to a biosimilar. In fact, there weren't any clinically relevant differences found in the treatment retention between these two groups. This might have happened due to a long follow-up and wider use of biosimilars in this study which resulted in an absence of nocebo effects in the patients. Therefore, it shows that a more active and present intervention by health professionals may improve the results and discontinuation rates of the treatments with Biosimilars.¹¹

Due to the fast expansion and emergence of Biosimilars, it becomes extremely difficult to keep up with all the updates and health professionals, especially pharmacists, have to work with limited data available on the Switching process. This, allied with the responsibility of containing institutional costs, originates a huge need of education regarding Biosimilars to all the health professionals. Because of the unique nature of Biosimilars, Clinical pharmacists are the right option to develop and lead educational programs to other health professionals but also to the patients. The patient-focused education and the inclusion of them in the Biosimilar switch might prevent the nocebo effects that are frequently associated with unsuccessful outcomes and discontinuation.^{6,11}

At Mauriziano Umberto I Hospital, currently there are no ongoing programs to directly evaluate the possible nocebo effect of patients but in the Dispensing and Counseling of Pharmacological Therapy Unit there's presently a project dedicated to the therapeutic education of rheumatic patients that start a new therapy with the aim of overcoming problems related to therapeutic adherence and obtaining the best outcome possible. Therefore, since there's already this project, I thought it would be pertinent to also include a program related to the nocebo effect due to its possible influence on the outcome of certain treatments, with the Clinical Pharmacist as expert on this topic. The goal was to understand and evaluate the patient's general perception regarding the Biosimilars when they start a new therapy and, with that in mind, I made a diagram on how to proceed represented in Annex 1. So I divided this evaluation in 3 steps: step 1 - General assessment of the patient's knowledge towards the concept of Biosimilar, step 2 - Assessment of the patient's knowledge about the reason for the switch in the therapy and step 3 - Assessment of the patient's effective perception through a scale of concern:

- Step 1 arises with the aim of understanding what the patient knows about the concept of Biosimilars, if he is well knowledgeable, if he is completely or only partially informed about them and if so, what were the sources of information (doctor, pharmacist, internet, among others). In case of lack of knowledge or incomplete knowledge, the Pharmacist should provide a brief therapeutic education to the patient on this subject and guarantee that he understands the general concept in order to afterward evaluate his perception towards it.
- Step 2 emerges with the aim of realizing the inclusion of the patient in the decision behind the switch and, therefore, how informed he is regarding his pathology and the respective treatment that led to this switch. This is an important point to assess, since the greater the involvement of the patient on the decisions, the better he will understand and less problems related to therapeutic adherence and nocebo effect may arise.
- Step 3 portrays the main objective of this assessment, it consists of a questionnaire that must be answered through a quantitative Scale of Concern from 1 to 5, in which 1 represents a level of no concern at all and 5 represents a level of extreme concern, according to the patient's perception. The patient must respond to 6 questions that portray misconceptions often associated with Biosimilars depending on their level of concern that will lead to a final score. Thus, with the final score obtained it's possible to establish a relation between the level of concern and the possibility of nocebo effect considering 3 stages of concern: low (<10), medium (10-19) or high (>19).

Conclusion:

The Biosimilars field is a very promising topic that will certainly become a more common reality in the future, and it requires the Pharmacist to play a key-role in it since it's the health professional with the more knowledge and capability to become an expert in this matter to therapeutically educate not only patients but also other clinicians. However, the nocebo effect may lead to negative results in Biosimilars therapy due to patients' misconceptions regarding the less costs involved in the treatment that result in the wrong idea of less quality. Therefore, the development of an initiative regarding the evaluation of the patients' perception towards Biosimilars when they start a new therapy is a very pertinent way to first educate them on this topic and then comprehend if their concern about the concept of Biosimilar might influence the results of their treatment.

Regarding future prospects, I believe this project would likely start as a smaller initiative targeting patients in a specific specialty, for example Rheumatology, but if it presents positive results, it would be something to expand to all patients treated with Biosimilars since it's an assessment that can bring very pertinent results to the table. With the data relating to the patient's perception of a certain biosimilar, it's possible to verify whether the failure of the therapy could be linked to a nocebo effect or not. At the level of internal studies, these data may also be useful to understand that, if there is often a probability of nocebo effect towards certain therapies, there might be a need to invest more in therapeutic education programs to overcome this problem.

3.3. Evaluation of the outcome of a Swap in rheumatic patients' therapy with Abatacept

Contextualization:

The Hospital Pharmacy oversees all the steps involved in the acquiring and management of drugs, therefore it's also responsible for keeping track of them, specially if high-cost drugs, such as biologic therapies, are involved. So, the prescription and validation of these biologic drugs require a multidisciplinary teamwork, which involves different health professionals that strive to get the right treatment to the right patient at the right

time. Recently, in the Pharmacy's records of high-cost biological medication, Abatacept has stood out with a higher number of prescriptions in rheumatic patients. Since Abatacept is a biologic drug with no current biosimilars (concept detailed in activity 3.2) in the market, presents higher costs in contrast to some of the remaining therapy for rheumatic pathologies. Therefore, with the aim of understanding the outcome obtained in rheumatic patients who underwent Abatacept therapy and if the costs are properly justified, the pharmacists from the Medical Unit asked me to gather several data from these patients and explore what conclusions could be drawn.

Development/Intervention:

Abatacept is a fusion protein produced using Chinese hamster ovary cells through a process of recombinant DNA technology and is capable of modulating a key costimulatory signal necessary for a full activation of T lymphocytes expressing CD28, one of the cells thought to be responsible for the mechanism involved in rheumatic pathologies. Abatacept is classified as a biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) and can be used in monotherapy or in combination with conventional disease-modifying antirheumatic drugs (cDMARDs), with indications for treatment of rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and polyarticular juvenile idiopathic arthritis.^{13,14}

In consonance with the available patient data, rheumatoid arthritis is the most prominent pathology, so I directed my analysis to patients diagnosed with this condition or have a pre-stage of it. Rheumatoid arthritis is described as a chronic autoimmune disease, with unknown origin, that arises as a consequence of a progressive state of inflammation of the joint, cartilage and bone tissue that might lead to many disabilities and a great influence on the quality of life of the patients affected by it. It's believed to be a multifactorial pathology that results from an interaction between environmental and genetic factors that modulate and alter the normal functioning of the innate and adaptive immune system, leading to autoreactivity manifestations. For example, one genetic factor to take into account is the gender: according to literature, women are about two to three times more likely to develop rheumatoid arthritis than men and there might be a difference in the pathology's management (Favalli et al., 2018)¹⁵. The onset of rheumatoid arthritis is associated with a triggering event (viral or bacterial infection, tissue injury) that activates the entire inflammation chain, including all the cells involved such as antigen-presenting cells but also autoreactive T and B cells linked to the patient's genetic predisposition. Abatacept plays its role by selectively modulating a costimulatory signal necessary for the full T-cell activation, preventing the auto reaction mechanisms and all downstream associated in rheumatoid arthritis.^{14,16,17}

Rheumatoid arthritis presents two disease stages: an early stage with generalized disease symptoms (fatigue, swollen and tender joints) and an insufficiency treated later stage with systemic manifestations (nodules, bone erosion, cartilage destruction, lymphomas, among others) that increase mortality. So, the treatment decisions towards rheumatoid arthritis should always be based on the patient's disease activity and risk factors and start as soon as possible in order to reach a sustained remission or a low disease activity. According to the European League Against Rheumatism (EULAR), the recommendations for rheumatoid arthritis management and treatment propose as first line of treatment cDMARDs, specifically Methotrexate (MTX) and, in case of intolerance or contraindication, Leflunomide or Sulfasalazine (SSZ). If the treatment with cDMARDs doesn't demonstrate positive results, bDMARDs, where Abatacept is included, or targeted synthetic disease-modifying

antirheumatic drugs (tsDMARDs) should be incorporated. Short term glucocorticoids and other anti-inflammatories can also be used as adjuvant therapy. Therefore, Abatacept is not considered a first line treatment but it's a pertinent second/third option since it's the only T-cell targeted therapy approved in rheumatoid arthritis.¹⁸

Considering this, I did an observational analysis of the hospital's rheumatic patients that have recently started therapy using Abatacept and assembled a database resorting to medical reports and the pharmacy's dispensing with all the relevant data associated. Therefore, the aim was to investigate the outcome of rheumatic patients that have started therapy with Abatacept with a minimum 6-month follow-up but also all the previous treatments and possible reasons for the swap in the therapy from the period of February 2020 until August 2022. Considering these criteria, 59 patients were proved to be suitable for this observational analysis, in which 95% had already diagnosed rheumatoid arthritis and the rest had early arthritis. In this study group, 76% of the patients were female and the average age was about 65 years old. After the selection of the study group and an overall assessment (table 3), I divided the research in two periods of time and collected the results:

- period before Abatacept: in which I evaluated all the previous pharmacological therapy done for the rheumatoid arthritis management in order to verify if the prescription was according to the guidelines of treatment, the average number of concomitant anti-inflammatory drugs and the reason that led the swap to Abatacept (inefficacy, adverse effects/intolerance, non-medical switch) - table 4;
- period after Abatacept: in which I first verified if the therapy was in combination or in monotherapy (and with which cDMARDs) and then did a 6 month minimum follow up analysis of the outcome of the treatment, the reasons that led to discontinuation of those who stopped the therapy and a new review of the average number of concomitant anti-inflammatory drugs to evaluate if there were any differences - table 5.

As demonstrated in the results present in the table 4, before starting the treatment with Abatacept, all the patients were treated with DMARDs, which is the first line of management of rheumatoid arthritis, and 28,8% of them manifested intolerances towards methotrexate. Is also observable that almost half of the patients had already been previously treated with other bDMARDs with a highlight in the anti-TNF drugs, which are also frequent treatment options. So, EULAR's recommendations were followed before treatment with Abatacept, demonstrating a correct prescription of it. The main reason that led to the swap in the therapy was due to inefficacy of the previous drug and about 80% of the patients did the treatment in combination with a cDMARD according to what is most advisable and frequent.

After a minimum 6 month follow up (table 5), 78% of the patients were still in treatment with Abatacept and demonstrating positive results to this therapy and the average number of concomitant anti-inflammatory drugs was reduced. The patients that did not continue the treatment showed a more balanced motive percentage.

Table 3 - Results about general patient data included in the analysis.

Data about the Patients	
Total of patients doing Abatacept treatment from (02/2020-08/2022)	59
% Women	76.3%
Average age	64.9
% Patients with rheumatoid arthritis	94.9%
% Patients with other rheumatic diseases	5.1%
Average n° of concomitant anti-inflammatory drugs	3.34

Table 4 - Results of the period of time pre-Abatacept. Table 5 - Results of the period of time after-Abatacept.

Data before Abatacept	
Previous treatment with:	
cDMARDs	100.0%
% Intolerance against MTX	28.8%
bDMARDs	47.5%
Anti-TNF:	40.7%
Etanercept	22.0%
Adalimumab	20.3%
Infliximab	6.8%
Certolizumab	3.4%
Golimumab	1.7%
Anti-IL6	10.2%
Sarilumab	3.4%
Tocilizumab	6.8%
tsDMARDs – Janus kinase inhibitors	13.6%
Baricitinib	8.5%
Tofacitinib	5.1%
Upadacitinib	1.7%
% Motives to Switch to Abatacept:	
Inefficacy	84.7%
Adverse effects/Intolerance	13.6%
Non-medical Switch	1.7%

Data after Abatacept (6-month minimum follow-up)	
Patients that did treatment with Abatacept in monotherapy	20.3%
Patients that did treatment with Abatacept and DMARDs:	79.7%
- Abatacept + MTX	64.4%
- Abatacept + Leflunomide	11.9%
- Abatacept + SSZ	3.4%
Patients still in treatment with Abatacept	78.0%
Average n° of concomitant anti-inflammatory drugs	3.1
% Motives to not continue with Abatacept:	
Inefficacy	46.2%
Adverse effects/Intolerance	38.5%
Other motives	15.4%

Conclusion:

Despite the high associated costs, Abatacept might have a serious potential in the treatment and management of rheumatoid arthritis. Through an observational analysis and development of a database, it was assessed the outcome of the Abatacept therapy recurring to a minimum 6-month follow-up of rheumatic patients that started a treatment with it, considering all the previous therapies. The results found were very positive since 78% of patients were still in treatment and striving, which also led to a reduction in the average concomitant therapy used for the management of this pathology.

Considering the economic aspect, through a retrospective review of all the previous therapy made by the patients and reasons that led to the discontinuation, it was concluded that the costs involved in Abatacept's prescription were necessary and justified due to the positive results obtained and the strict following of the European treatment guidelines resulting in the right option of the treatment for those patients. Therefore, more studies and with a larger sample of patients should be developed about this drug in order to comprehend if this treatment approach should be introduced in an early stage of the disease. In the future, a greater use of this drug may lead to a greater interest in the development of potential biosimilars that offer more competitive prices and less costs will be involved in the acquiring of Abatacept.

⇒ **Secção B - Farmácia Comunitária**

1. Contextualização do Estágio Curricular

A Farmácia Santa Catarina é uma farmácia que conta com mais de 100 anos de história e apresenta uma localização central numa das ruas mais movimentadas da cidade do Porto. Dado o seu contexto geográfico, apresenta o mais diverso tipo de utentes, dos quais se destaca a significativa massa turística presente, o que torna imprescindível a presença de uma equipa extremamente qualificada e com amplo conhecimento em diferentes línguas.

A Farmácia Santa Catarina oferece um vasto conjunto de serviços farmacêuticos centrados no paciente, nomeadamente a dispensa individualizada de medicamentos, administração de vacinas e injetáveis, determinação de parâmetros bioquímicos e pressão arterial e, a destacar, um aconselhamento especializado em Dermatologia e Cosmética. Para além disso, apresenta ainda um Laboratório de Manipulados com uma equipa experiente em Farmácia de Oficina e Farmácia Magistral através da projeção, adaptação e manipulação de diferentes substâncias, em diferentes dosagens e em diferentes formas farmacêuticas com o intuito de proporcionar a cada utente a opção terapêutica mais adequada.

Como parte do meu estágio curricular, permaneci durante um período de 4 meses (11 de Abril a 10 de Agosto) na Farmácia Santa Catarina sob a orientação e direção técnica da Dra. Helena Leão. Os 2 meses iniciais do meu estágio decorreram com a equipa de Laboratório (4 Farmacêuticos e 2 Técnicos de Farmácia) na qual tive a oportunidade de aprofundar os meus conhecimentos relativos a Farmácia de Oficina e Farmácia Magistral. Os restantes 2 meses permaneci com a Equipa de Balcão (3 Farmacêuticos e 2 Técnicos de Farmácia) e experienciei o dia-a-dia de uma Farmácia Comunitária e o impacto do papel do Farmacêutico na dispensa de uma terapia farmacológica.

2. Cronograma do estágio e sua explicação

O meu estágio curricular na Farmácia Santa Catarina consistiu em 2 períodos divididos entre o Laboratório de Manipulados e a Farmácia propriamente dita, na qual realizei diferentes atividades e tarefas, tal como se encontra descrito na Tabela 6.

Tabela 6 - Atividades e experiências na Farmácia Santa Catarina e respetivo período temporal.

Atividades	Abril	Maio	Junho	Julho	Agosto
Laboratório de Manipulados					
Observação e preparação de medicamentos manipulados.	x	x			
Faturação de medicamentos manipulados.	x	x	x	x	
Receção, verificação e armazenamento de encomendas de matérias-primas.		x			
Arquivo de Documentação.		x			
Farmácia					
Receção, verificação e armazenamento de encomendas de medicamentos e/ou produtos cosméticos.			x	x	x
Atendimento, aconselhamento farmacêutico e dispensa clínica de medicamentos.			x	x	x
Determinação parâmetros bioquímicos.			x	x	
Verificação de prazos de validade.			x	x	

- Laboratório de Manipulados

No Laboratório de Manipulados da Farmácia Santa Catarina, cuja diretora responsável é a Dra. Isabel Figueira, tive a oportunidade de acompanhar as diferentes etapas envolvidas na validação, formulação e preparação de medicamentos manipulados, segundo a Portaria nº594/2004 de Boas Práticas de Preparação de Medicamentos Manipulados.¹⁹ A preparação de terapia individualizada apenas acontece na presença da devida prescrição médica com uma validade inferior a 6 meses e com posterior validação pelo farmacêutico. Assim sendo, todo o processo envolve um contacto mais estreito entre o farmacêutico e o médico prescriptor, havendo protocolos já estabelecidos entre o Laboratório e determinados consultórios ou clínicas, de forma a facilitar a comunicação e a preparação das formas farmacêuticas que melhor se adequam a cada utente. Após a validação, há o desenho da formulação da forma farmacêutica, com recurso ao Formulário Galénico Português, Farmacopeia Portuguesa 9 (FP9) e/ou segundo a própria receita médica, e a elaboração da ficha de preparação que deve conter as mais variadas informações, tais como:

- informações gerais: nome do medicamento manipulado, nome do utente, médico prescriptor, forma farmacêutica e quantidade a preparar, prazo de validade, data de preparação, nº do lote, advertências e conservação;
- informações relativas a matérias-primas e embalagens: matérias-primas necessárias e respetivas quantidades, validade e lote das mesmas, preço por matéria-prima, número e tipo de embalagens necessárias;
- método de preparação, ensaios a realizar para demonstrar a conformidade segundo a FP9, preço de venda ao público (PVP) e assinaturas do operador e supervisor.

No Laboratório é feita a preparação de diversas formas farmacêuticas, nomeadamente comprimidos, cápsulas, soluções, cremes e géis, que ocorre em diferentes espaços físicos do Laboratório e em diferentes períodos ao

longo do dia de forma a tornar um sistema mais eficaz e conveniente. No decorrer de todo o processo de preparação de Medicamentos Manipulados, há sempre a verificação da ficha de preparação e confirmação com o produto para, posteriormente, decorrer o fecho da respetiva embalagem e correta rotulagem do mesmo com todas as informações relevantes ao doente: composição, posologia, validade e condições de conservação.

- Farmácia

O período do meu estágio decorrido com a equipa de balcão experienciei o dia-a-dia de uma Farmácia Comunitária dinâmica e todos os seus serviços farmacêuticos oferecidos.

Inicialmente, estive mais responsável pela receção e verificação de encomendas, quer de medicamentos quer de produtos cosméticos, recorrendo ao *Sifarma 2000* com o intuito de estar um pouco mais em contacto com os diferentes produtos e marcas comerciais disponíveis. Após a receção, decorre a reposição dos stocks nos locais mais convenientes e pré-definidos por forma farmacêutica para a dispensa ao utente no caso da medicação enquanto os produtos cosméticos são repostos por marca e em locais mais estratégicos. A restante encomenda é armazenada no armazém que, por sua vez, apresenta uma arrumação e sequência táctica consoante forma farmacêutica, marca comercial e indicação.

A Farmácia Santa Catarina oferece também serviços de determinação de parâmetros bioquímicos na qual tive a oportunidade de medir a pressão arterial, a glicemia e os níveis de colesterol a utentes e educar para saúde sobre esta temática com o intuito de incentivar estilos de vida mais saudáveis.

Ao longo do meu estágio, realizei diversas contagens físicas de determinados produtos e marcas com o intuito de conferir o stock físico com os stocks virtuais disponíveis no *Sifarma 2000* com o intuito de garantir que todos os produtos e artigos estão corretamente contabilizados.

Mensalmente, fui responsável por conferir prazos de validade de medicamentos e produtos com prazos a terminar nos 2 meses seguintes e averiguar a possibilidade de dispensa dos mesmos num período breve ou em caso negativo, realizar a devolução dos mesmos ao respetivo fornecedor.

Na parte inicial do meu estágio, comecei também a observar atendimentos com a finalidade de compreender como funciona o atendimento ao público, principalmente numa zona tão movimentada e turística, e como proceder e agir em certas situações específicas. A observação também me permitiu compreender melhor o funcionamento e manuseio do *Sifarma 2000* e todo o equipamento informático associado. Posteriormente, exerci atendimento ao público supervisionado e respetiva dispensa clínica de medicamentos durante um breve período até exercer de forma autónoma. Ao longo do meu período de atendimento, dada a massa turística presente, é de salientar a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e o aconselhamento de produtos cosméticos devido à grande disponibilidade de marcas comerciais presentes na Farmácia, o que me permitiu desenvolver o meu conhecimento na área da Cosmetologia.

Simultaneamente, ao longo do meu período de estágio, presenciei diferentes formações, quer na própria farmácia quer a nível externo, sobre diferentes temáticas: suplementos, medicamentos não sujeitos a receita médica, marcas de produtos cosméticos, entre outras - o que permitiu enriquecer o meu conhecimento quer a nível científico quer a nível comercial sobre os mais variados produtos.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Preparação de comprimidos sublinguais multivitamínicos para doentes com síndromes de má absorção

Contextualização:

A medicina personalizada e individualizada é uma abordagem que tem vindo a crescer nos últimos anos e a revolucionar o tratamento de diversas patologias e condições. Por conseguinte, as áreas de Farmácia Magistral e Farmácia de Oficina têm vindo a sofrer uma enorme evolução em virtude de uma maior aposta na prescrição de medicamentos manipulados. Assim, surge o Laboratório de Manipulados da Farmácia Santa Catarina no qual realizei parte do meu estágio curricular e tive a oportunidade de “acompanhar” a preparação de medicamentos manipulados ao longo de todo o seu processo. No laboratório, a pedido da equipa estive envolvida na manipulação de diferentes formas farmacêuticas, dentro das quais destaco a preparação de comprimidos sublinguais como atividade pertinente, uma vez que surgiram num contexto mais específico de doentes com síndromes de má absorção, o que levou à necessidade de adaptação da terapia a adotar.

Desenvolvimento/Intervenção:

Uma síndrome de má absorção manifesta-se na presença de alterações no mecanismo normal de absorção de nutrientes. As causas associadas a esta condição são as mais variadas e podem provir de diferentes órgãos do trato gastrointestinal (intestinos, pâncreas, fígado, estômago, vias biliares). Uma situação de má absorção afeta os níveis de macronutrientes (lípidos, hidratos de carbono e proteínas) e micronutrientes (vitaminas, minerais) no organismo e pode causar o mais diverso tipo de sintomatologia e consequências nutricionais, nomeadamente deficiências nutricionais.^{20,21,22}

As vitaminas são um dos alvos mais afetados nas síndromes de má absorção, nas quais se destacam as vitaminas lipossolúveis (vitaminas A, D, E e K) dado que sofrem complexos processos de absorção e de metabolismo, na presença de lípidos, a nível do intestino. A deficiência em vitaminas lipossolúveis é frequentemente associada a patologias como Doença Celíaca e Doença de Crohn e tem um impacto muito significativo no bem-estar geral e na saúde devido à sua multifuncionalidade, representada na tabela 7. Por conseguinte, dada a importância deste tipo de vitaminas torna-se imprescindível restabelecer os seus níveis no organismo recorrendo a suplementação em situações de síndromes de má absorção.^{21,23}

Tabela 7 - Vitaminas lipossolúveis, suas principais funções no organismo e sintomas em caso de déficit.^{21,23}

	Funções relacionadas com:	Sintomatologia em caso de deficiência:
Vitamina A	visão, crescimento celular, pele e sua cicatrização, poder antioxidante, formação de eritrócitos	xeroftalmia, cegueira noturna, secura conjuntival, crescimento ósseo deficiente, condições dermatológicas inespecíficas e alterações na resposta imunológica
Vitamina D	desenvolvimento ósseo, produção de osteoclastos, prevenção de osteoporose, regulação dos níveis de cálcio e fósforo, resposta imunitária	hipocalcemia, hiperparatiroidismo secundário, osteoporose, osteomalacia
Vitamina E	poder antioxidante, sistema imunitário, integridade da membrana celular, formação de eritrócitos, prevenção da agregação plaquetária	diminuição dos reflexos, fraqueza muscular, anemia hemolítica.
Vitamina K	coagulação sanguínea e fatores de coagulação, mineralização óssea	coagulação prolongada, sangramento e hemorragias

Atualmente, existem no mercado múltiplas ofertas de suplementos multivitamínicos. Contudo as formas farmacêuticas disponíveis resumem-se maioritariamente a comprimidos e cápsulas, cujo local de libertação das vitaminas decorre essencialmente no intestino. Como mencionado anteriormente, indivíduos com síndromes de má absorção apresentam uma absorção inadequada, nomeadamente a nível do intestino, portanto a toma deste tipo de suplementos não será eficaz. Posto isto, tornou-se imprescindível a adaptação da via de administração oral com adoção de uma forma farmacêutica com um local de libertação diferente, o que levou à necessidade de desenvolvimento de um medicamento manipulado.

Segundo o Infarmed, “considera-se medicamento manipulado qualquer preparado oficial ou fórmula magistral preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”. Um medicamento é classificado como oficial quando é preparado segundo referências dispostas numa Farmacopeia ou Formulário e é classificado como magistral quando segue especificações de uma prescrição médica com o nome do doente a quem se destina.¹⁹ Assim sendo, com o intuito de proporcionar uma solução à problemática anterior apostou-se no desenvolvimento e preparação de medicamentos sublinguais de vitaminas lipossolúveis com a devida prescrição médica personalizada para cada doente.

Os comprimidos sublinguais destinam-se a serem aplicados sob a língua com o intuito de exercerem uma ação sistémica. Caracterizam-se por serem comprimidos não revestidos de forma a possibilitar a libertação e absorção das substâncias ativas, neste caso as vitaminas lipossolúveis, na parte inferior à língua. A região sublingual apresenta um pH próximo do fisiológico e uma camada epitelial mais estreita que a restante cavidade bucal, desta forma permite uma passagem mais fácil de substâncias para a corrente sanguínea através da veia cava superior.^{24,25,26}

No Laboratório de Manipulados da Farmácia Santa Catarina tive a oportunidade de preparar comprimidos sublinguais de vitaminas lipossolúveis com dosagens personalizadas e específicas para cada doente e posterior dispensa da terapia por um período variável de 2 a 3 meses mediante prescrição médica. A formulação dos comprimidos sublinguais é constituída por: vitaminas lipossolúveis como substâncias ativas – acetato de retinol (vitamina A), colecalciferol (vitamina D3), vitamina E acetato, vitamina K2 -, uma base de comprimidos em pó (Excell-RDT SF™) com propriedades desagregantes e aroma de limão com o intuito de melhorar as características organolépticas da forma farmacêutica. Posteriormente, seguindo o protocolo disponível na ficha de preparação, procede-se à preparação propriamente dita dos comprimidos sublinguais recorrendo a um método de compressão com base em tabuleiros de moldagem e uma fonte de calor, neste caso, uma estufa.

Um medicamento manipulado deve apresentar os mesmos níveis de segurança, eficácia e qualidade exigidos a medicamentos já comercializados no mercado, portanto, para além do seguimento das Boas Práticas, no final devem ser realizados os respetivos ensaios de qualidade de comprimidos sublinguais que devem estar conformes com o que se encontra descrito na Farmacopeia Portuguesa 9, como por exemplo o ensaio de Uniformidade de Massa.^{19,24} Após este estreito controlo, procede-se à emblistagem dos comprimidos e respetiva embalagem para posterior rotulação.

Conclusão:

A medicina personalizada é uma opção extremamente valiosa e deve ser cada vez utilizada como recurso, dado o seu potencial e capacidade de resposta nas mais variadas situações. Na presença de determinadas patologias, nomeadamente síndromes de má absorção, diferentes reações adversas poderão surgir a partir delas, associadas

maioritariamente a deficiências nutricionais. A inexistência de opções no mercado que combatam simultaneamente os problemas de absorção e o déficit, neste caso, de vitaminas lipossolúveis tornam quase impossível a resolução deste problema em indivíduos que sofram deste tipo de situações. É neste contexto que a preparação de medicamentos manipulados poderá funcionar literalmente como uma “salvação” devido à importância destas vitaminas no organismo e ultrapassar os problemas associados à medicação comercial disponível. Assim sendo, a preparação de medicamentos sublinguais de vitaminas lipossolúveis é uma das estratégias passíveis de serem adotadas em indivíduos que sofram condições de má absorção dado que o local de absorção é alterado para região sublingual, superando as dificuldades de absorção a nível intestinal. Portanto, nesta atividade verificou-se a pertinência da preparação de medicamentos manipulados, o que justifica a necessidade de um maior investimento na medicina personalizada no sentido de promover a saúde mas também ultrapassar as dificuldades frequentemente associadas a determinados produtos comerciais, como, por exemplo, a forma farmacêutica disponível.

3.2. Rastreio Cardiovascular a funcionários de uma empresa estilo *Call Center*

Contextualização:

O risco cardiovascular é uma temática cada vez mais atual devido ao seu surgimento em faixas etárias mais precoces que o considerado “normal” como resultado da adoção de estilos de vida mais sedentários e dietas pouco equilibradas e ricas em gorduras. Empregos em escritórios ou que envolvam pouco movimento e estar sentado por longos períodos também contribuem para esta situação de risco. Assim sendo, uma empresa dedicada ao serviço telefónico de apoio ao cliente proporcionou, em parceria com a Farmácia, um dia de rastreio cardiovascular aos seus funcionários com o intuito de averiguar e alertar sobre esta situação.

Desenvolvimento/Intervenção:

Patologias cardiovasculares são a maior causa de morte na região europeia e uma das principais causas de morte mundiais, com uma estimativa de milhões de anos de vida perdidos anualmente.²⁷ Os fatores de risco associados a estas patologias são diversos, sendo os mais frequentes: hipertensão, diabetes Mellitus, dislipidemias, obesidade, fumar e a idade. A idade é um fator inevitável e surge associada a diferentes comorbilidades daí o aumento do risco cardiovascular, porém nas últimas décadas tem surgido uma maior presença destas patologias e comorbilidades em faixas etárias mais abaixo devido aos atuais estilos de vida. Uma das principais formas de prevenir risco cardiovascular é a adoção de um estilo de vida saudável com uma dieta equilibrada e rica em vegetais, frutas, leguminosas, proteína animal e peixe. O consumo de carne vermelha, hidratos de carbono refinados, gorduras *trans* e bebidas ricas em açúcar deve ser minimizado ou mesmo evitado. A prática de exercício físico regular também é aconselhada com uma estimativa de tempo ideal de 150 minutos semanais de exercício de atividade moderada ou 75 minutos semanais de atividade intensa, principalmente em indivíduos que exerçam uma profissão de mínima atividade física.^{28,29,30}

Atualmente, uma grande percentagem da população desempenha as suas funções profissionais num escritório ou num local fechado que requer o mínimo de atividade física, contribuindo assim para um estilo de vida sedentário e que, tal como mencionado anteriormente, favorece o risco cardiovascular. Assim sendo, tive a

oportunidade de participar num rastreio cardiovascular aos funcionários de uma empresa estilo *call center* com o intuito de alertar e informar sobre esta temática das patologias cardiovasculares e ao mesmo tempo medir alguns dos seus parâmetros bioquímicos e avaliar o seu risco. Ao longo do rastreio cardiovascular foram avaliados e medidos diferentes parâmetros: pressão arterial, glicemia, níveis de colesterol e IMC (índice de massa corporal) através da medição do peso e altura.

A medição da pressão arterial deve ser feita num local fechado e calmo com incentivo a um curto repouso prévio do indivíduo e aplicação correta do aparelho de medição para minimizar possíveis erros de leitura. Ao longo da medição, o indivíduo deve apresentar uma posição adequada: pernas descruzadas, não conversar, com o braço de medição pousado e relaxado numa superfície, não utilizar relógios no braço de medição nem vestuário que restrinja a normal circulação sanguínea. Os valores de referência da pressão arterial encontram-se descritos na Tabela 8, sendo apenas possível realizar um diagnóstico de Hipertensão com pelo menos duas medições diferentes dentro do intervalo indicado, em dois momentos distintos.³¹

Relativamente à medição da glicemia, existem diferentes tipos de testes que poderão ser utilizados com o intuito de diagnosticar a diabetes, porém neste rastreio apenas avaliou-se os níveis de glucose no sangue recorrendo a um glicosímetro e em indivíduos preferencialmente em jejum. Uma situação de diabetes apenas é confirmada na presença de mais de um valor elevado de acordo com o intervalo representado na Tabela 8.

^{32,33} A avaliação da colesterolemia pode ser realizada simultaneamente à anterior devido ao semelhante modo de utilização do aparelho de medição e, da mesma forma que as anteriores, apenas se considera a presença de uma situação de hipercolesterolemia quando surge mais que um valor elevado (Tabela 8).³⁴

O IMC (Índice de Massa Corporal) é um índice que permite fazer uma estimativa da gordura corporal de um indivíduo e indicar se apresenta um peso adequado para a sua altura de acordo com diferentes intervalos de valores (tabela 8). O IMC é calculado segundo a seguinte fórmula:³⁵

$$\text{IMC} = \text{peso} \times \text{altura}^2$$

Tabela 8 - Parâmetros avaliados no Rastreio Cardiovascular e respetivos valores de referências.

Parâmetro	Valores de referência
Pressão arterial → segundo Guidelines ACC/AHA ³¹	Normal: Sistólica < 120 mmHg Diastólica < 80 mmHg Relativamente elevada: Sistólica 120-129 mmHg Diastólica < 80 mmHg Hipertensão estadio 1: Sistólica 130-139 mmHg Diastólica 80-89 mmHg Hipertensão estadio 2: Sistólica ≥ 140 mmHg Diastólica ≥ 90 mmHg
Glicemia em jejum → segundo recomendações OMS e ESC Guidelines ³³	Hipoglicemia: ≤ 70 mg/dL Normal: 70-100 mg/dL Pré-diabetes: 101-125 mg/dL Diabetes: ≥ 126 mg/dL
Colesterolemia (colesterol total) → segundo Guidelines ESC/EAS e normas DGS ^{34,36}	Normal: ≤ 190 mg/dL Elevado: 200-239 mg/dL Hipercolesterolemia: ≥ 240 mg/dL
IMC ³⁵ • Peso:	Abaixo do recomendado: < 18,5 Kg/m ² Recomendado/Normal: 18,5 - 24,9 Kg/m ² Excesso: 25 - 29,9 Kg/m ² Obesidade: ≥ 30 Kg/m ²

* ACC - American College of Cardiology | AHA - American Heart Association | OMS - Organização Mundial de Saúde | ESC - European Society of Cardiology | EAS - European Atherosclerosis Society | DGS - Direção Geral de Saúde

Antes de iniciar a medição dos parâmetros mencionados previamente, foi realizado primeiramente um pequeno questionário com o intuito de perceber brevemente o historial da pessoa que realiza o rastreio como a pré-existência de condições que poderão influenciar os valores de algum parâmetro (ex. gravidez), presença de alguma comorbilidade que agrave o risco cardiovascular e se está controlada, historial familiar, hábitos alimentares e a alimentação realizada no próprio dia.

A população-alvo do rastreio apresentava uma faixa etária relativamente jovem entre os 20 e 40 anos, diferentes nacionalidades e, por o rastreio ter sido feito de manhã, uma parte significativa dos funcionários ainda estava em jejum. Dado o intervalo de idades, a grande maioria dos participantes apresentou valores concordantes com os estipulados como de referência e, portanto, foram considerados indivíduos saudáveis com nenhum ou pouco risco cardiovascular. A pequena parte dos funcionários que apresentou alguns valores mais elevados em certos parâmetros foi sensibilizada para a situação e aconselhada a voltar a repetir alguns dos testes para se puder aferir ou não um diagnóstico e, fundamentalmente, seguir um estilo de vida mais saudável com algumas dicas mais específicas.

Conclusão:

O risco cardiovascular é uma problemática muito atual que merece extrema atenção, uma vez que as patologias associadas são uma das principais causas de morte mundiais. Para prevenir este tipo de situações, devem ser incentivados rastreios cardiovasculares à população, não apenas em faixas etárias mais envelhecidas, mas também em adultos mais jovens que exerçam profissões com pouco ou nenhum movimento físico, como é o caso de funcionários de empresas estilo *call center*. O Farmacêutico tem um papel preponderante neste tipo de ações, uma vez que é um profissional de saúde extremamente qualificado com um contacto mais próximo com a população, principalmente através da Farmácia Comunitária, e sabe como aconselhar e educar a mesma sobre esta temática.

3.3. Aconselhamento farmacêutico relativo a efeitos adversos da Sertralina

Contextualização:

A Farmácia Comunitária é o local de eleição para o esclarecimento de questões relativas a medicação por parte dos utentes dada a confiança depositada no Farmacêutico. Assim sendo, no meu período de estágio em que exerci atendimento ao público fui abordada por um utente habitual da farmácia com uma questão relativa à nova terapia farmacológica que começou a adotar recentemente. O utente ultimamente sentia-se extremamente cansado e com menor “controlo das pernas”, afirmando que esta sintomatologia surgiu simultaneamente ao início da toma de Sertralina, terapia que iniciou devido a elevados níveis de ansiedade social e stress. Posto isto, questionou-me relativamente a uma possibilidade de correlação dos eventos e se o cansaço poderia ser um efeito adverso da sertralina.

Desenvolvimento/Intervenção:

Para realizar uma correta intervenção farmacêutica na Farmácia Comunitária é necessário conhecer a história clínica do utente, qual a atual medicação e hábitos do mesmo. O utente em questão é um indivíduo na faixa etária dos 60 anos, referiu que sofre de epilepsia e consequentemente realiza terapia farmacológica com ácido valpróico e clonazepam. Recentemente, iniciou a medicação com sertralina com o intuito de reduzir episódios recorrentes de ansiedade social e stress influenciados pela vida pessoal.

O ácido valpróico é um antiepilético e anticonvulsivante cujo mecanismo de ação passa pela modulação dos níveis do GABA (ácido γ -aminobutírico) através do bloqueio dos canais iónicos (sódio, cálcio, potássio) dependentes da voltagem e por inibição da atividade de enzimas envolvidas na degradação do GABA.^{37,38}

O clonazepam é uma benzodiazepina que atua a nível central através do aumento da afinidade do recetor do GABA para o próprio neurotransmissor devido a uma modulação alostérica positiva, aumentando assim a atividade do mesmo.³⁹

Em crises epiléticas, a via GABAérgica surge completamente alterada e desequilibrada, daí o mecanismo de controlo da mesma por parte dos fármacos antiepiléticos. A combinação ácido valpróico + clonazepam é frequentemente uma estratégia adotada em indivíduos com esta patologia.³⁷

A sertralina tem diversas indicações terapêuticas, nomeadamente a nível psicológico e psiquiátrico, para o utente em questão foi prescrita relativamente à perturbação de ansiedade social e stress. É um anti-depressor do sistema nervoso central por inibir de forma seletiva a recaptção neuronal de 5-HT (serotonina), o que leva a um aumento e potenciação dos seus efeitos, contrariando assim a desregulação associada à serotonina em situações de ansiedade e stress.⁴⁰

Em virtude da sua ação central, os três fármacos interagem entre si e induzem diferentes efeitos adversos quer de forma autónoma quer de forma sinérgica. A sertralina é um fármaco que apresenta diversos efeitos adversos frequentes ou relativamente frequentes em praticamente todos os sistemas do organismo devido ao seu mecanismo de ação. Perante a situação desta atividade, um dos principais efeitos a destacar é a possibilidade de cansaço que surge em cerca de 10% dos indivíduos que exercem medicação com sertralina. Para além disso, a sertralina é um fármaco desaconselhado em indivíduos com epilepsia instável devido à possibilidade de ocorrência de crises epiléticas associadas ao seu uso. Mesmo em situações de epilepsia controlada, um forte controlo e monitorização são recomendados. Em caso de surgimento de qualquer tipo de crise epilética, a sertralina deverá ser imediatamente descontinuada.⁴⁰

O uso concomitante de antiepiléticos, como o ácido valpróico, e sertralina, para além de ineficácia dos mesmos e surgimento de crises, poderá levar a sintomatologia de hiponatremia: náuseas e vómitos, dor de cabeça, letargia, confusão, dor de cabeça, espasmos musculares, confusão, comprometimento da memória, cansaço e instabilidade física. Este tipo de sintomatologia deve ser comunicada ao médico, caso surja, e, dependendo da severidade, poderá levar à adaptação da terapêutica com substituição da sertralina.⁴¹

A terapia simultânea com clonazepam e sertralina pode levar a situações de tontura, sonolência e perturbação da concentração. Em indivíduos idosos, poderá ainda causar alterações negativas na capacidade de pensamento e coordenação motora.⁴¹

O uso da terapia mencionada concomitantemente implica também a adoção de outras medidas de prevenção como restrição do consumo de álcool e evitar situações de condução ou de manuseio de máquinas pesadas enquanto não há estabilização da terapia sem sintomatologia negativa associada.⁴¹

Conclusão:

O cansaço e a dificuldade motora demonstrados pelo utente devem-se muito provavelmente à introdução da sertralina na sua medicação habitual. Sintomatologia esta que poderia surgir só pelo mecanismo de ação da própria sertralina, porém, dado que o indivíduo em questão também realiza terapia com antiepiléticos, os efeitos adversos poderão ser resultado da sinergia e interações entre a sertralina, ácido valpróico e clonazepam a nível central e periférico. Assim sendo, foi aconselhado ao utente em questão a permanecer atento a esta sintomatologia e evitar a condução ou realização de qualquer tipo de atividade de risco devido ao extremo cansaço e dificuldade motora. Reforçou-se ainda a necessidade de marcar consulta com o seu médico e explicar toda a situação, dado que, em caso de persistência dos efeitos adversos, poderá surgir a possibilidade de substituição ou alteração da terapia farmacológica atual.

PARTE II – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A Intolerância à Lactose: etiologia, mecanismo genético e medidas a adotar

1. Introdução:

A lactose é um dos dissacarídeos mais presentes no cotidiano do ser humano. É uma molécula chave na alimentação, sendo parte integrante dos mais diversos tipos de alimentos, dos quais se destacam os produtos lácteos, nomeadamente o leite, que são considerados essenciais numa dieta equilibrada e completa devido ao seu valor nutricional. A lactose emerge ainda como um constituinte base na produção de medicação e produtos farmacêuticos dado o seu papel basilar na Indústria Farmacêutica enquanto excipiente.^{42,43} Apesar da sua significativa presença, a lactose é recorrentemente associada a uma disfunção gastrointestinal vulgarmente denominada de intolerância alimentar. Embora diversos estudos tenham sido desenvolvidos ao longo de décadas, esta condição é atualmente muito mais significativa dado o seu relevo à escala mundial e é frequentemente confundida com uma situação de alergia alimentar.⁴⁴ Este tema de desenvolvimento surge com o intuito de aprofundar a etiologia e mecanismo relacionados com a intolerância à lactose e as repercussões associadas que podem levar à necessidade de intervenção e aconselhamento do farmacêutico.

2. A Lactose e a sua presença na atualidade:

A lactose é o principal açúcar presente no leite da generalidade dos mamíferos e constitui uma fonte de nutrição preponderante na vida dos recém-nascidos. A espécie humana é a única que após o desmame continua o consumo diário de leite e seus derivados devido a fenómenos culturais, daí a relevância desta substância.⁴⁵

A lactose é classificada como um dissacarídeo, sendo constituída por uma molécula de galactose e uma molécula de glucose unidas por uma ligação glicosídica $\beta 1,4$.⁴⁶ É sintetizada nas células epiteliais secretoras da glândula mamária de mamíferos através da lactação. Após a sua ingestão, a absorção intestinal da lactose requer uma hidrólise da molécula através da ação de uma enzima β -galactosidase presente nas microvilosidades da membrana intestinal, frequentemente denominada de lactase. Os monossacarídeos hidrolisados são captados pelos enterócitos e, posteriormente, utilizados como fonte de energia e elementos estruturais. A lactose apresenta um papel benéfico a nível do organismo, uma vez que favorece a absorção de cálcio e, portanto, detém uma importância significativa a nível da saúde óssea, apresentando, simultaneamente, um reduzido índice glicémico.^{45,47,48}

A lactose apresenta ainda 2 formas isoméricas: α -lactose e β -lactose que variam consoante a sua configuração estérica, o que confere diferentes características físico-químicas (solubilidade, temperatura, pH) levando a diferentes aplicações das mesmas. É uma substância regularmente isolada e purificada pela Indústria Alimentar e Indústria Farmacêutica como aditivo e excipiente devido à sua fácil disponibilidade e baixo custo associado enquanto matéria-prima. A nível da Indústria Alimentar, a lactose é utilizada mais especificamente como forma de manipulação de características organoléticas (edulcorante, agente de escurecimento), agente de

prolongamento de validade e substrato de fermentação. Na Indústria Farmacêutica, a lactose atua como um excipiente multifuncional devido às suas propriedades de inércia, estabilidade, diluição, fluidez, compressão e propriedades reológicas.^{43,45}

3. Etiologia da Intolerância à lactose:

3.1. Fisiopatologia

Uma intolerância alimentar consiste numa síndrome causadora de sintomatologia intestinal e/ou extraintestinal após o consumo de um determinado alimento devido a uma insuficiência enzimática levando a uma condição de má absorção. A intolerância à lactose surge associada ao decréscimo ou incapacidade da atividade da lactase na membrana intestinal devido a causas naturais ou fatores extrínsecos, levando assim a um aumento da presença do dissacarídeo no trato intestinal e, por consequência, aumento da sua osmolaridade. A alteração osmótica gera um fluxo de água e eletrólitos desenvolvendo episódios de diarreia. As populações bacterianas da microbiota contribuem também para a sintomatologia associada à intolerância alimentar (tabela 9) por produzirem ácidos gordos de cadeia curta e gases na mucosa intestinal através de processos de fermentação da lactose.^{48,49,50} Todavia, a presença e intensidade da sintomatologia é dependente de vários fatores: dose consumida, expressão residual de lactase, ingestão de outros componentes em simultâneo, tempo de trânsito intestinal, sobrecrecimento e composição da microbiota entérica.⁵¹

Tabela 9 - Sintomatologia associada à intolerância à lactose.^{47,52}

Sintomatologia Intestinal	Sintomatologia Extraintestinal
Diarreia e aumento da motilidade intestinal, dor e inchaço abdominal, náusea, flatulência, distensão do intestino. → surgem mais frequentemente 30min a 2h após a ingestão de produtos contendo lactose.	Dor de cabeça, vertigem, comprometimento da memória e letargia → possivelmente resultantes da produção de metabolitos tóxicos produzidos pelas colónias bacterianas.

3.2. Distribuição mundial

Segundo a literatura, a condição de intolerância à lactose é extremamente influenciada pela posição geográfica e evolução cultural de determinadas populações. Estima-se que, aproximadamente, 2/3 da população mundial sofra de hipolactasia, ou seja, atividade reduzida da enzima lactase, também denominada de lactase não persistente, uma condição necessária para o desenvolvimento de alimentar à lactose. Ásia, África e América do Sul são os continentes mais afetados por esta situação devido, principalmente, a costumes gastronómicos e, em certos países, condições de precariedade e pobreza extrema. Em determinadas regiões asiáticas, suspeita-se que quase 100% da população apresenta níveis de lactase muito baixos e, possivelmente, sintomatologia congruente com uma situação de intolerância alimentar após o consumo de laticínios. A capacidade de digerir

grandes quantidades de lactose é um traço associado a descendentes de populações que tradicionalmente praticavam a domesticação de gado, como é o caso da Região Escandinava e os Países Baixos.^{44,47,51} Na Figura 2, encontra-se representada a prevalência estimada da Intolerância à Lactose a nível mundial.

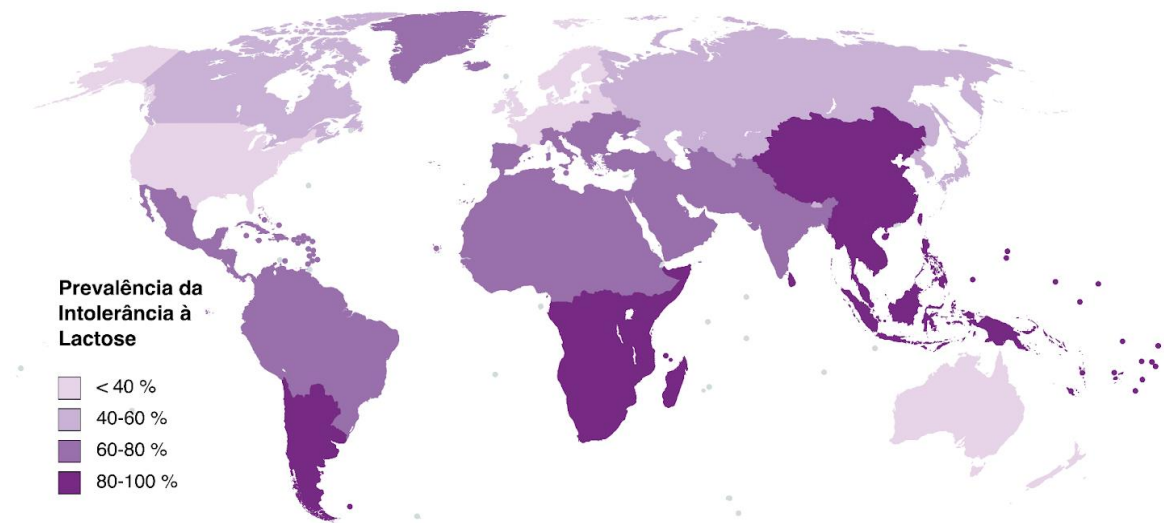


Figura 2 - Prevalência em percentagem (%) da Intolerância à Lactose.⁵³

3.3. Tipos de intolerância à lactose

Diversas causas poderão levar a uma situação de intolerância, assim sendo, torna-se necessário classificar os diferentes tipos consoante a sua origem:

→ Deficiência congénita de lactase: é uma patologia autossómica recessiva muito rara e severa na qual há uma reduzida ou inexistente atividade enzimática da lactase no recém-nascido desde o seu nascimento. Surge devido a alterações ou mutações na estrutura da região codificante pelo gene da lactase. A sintomatologia, como diarreia, meteorismo intestinal e má nutrição, manifesta-se dias após o parto devido ao início da amamentação. Esta problemática causa situações de desidratação grave e perda de eletrólitos que requerem tratamento rápido e remoção completa da lactose da alimentação.

→ Intolerância primária à lactose ou hipolactasia: é uma condição comum, surge frequentemente no adolescente ou adulto, na qual ocorre uma mudança genética programada na regulação do gene da lactase levando à redução da sua produção.

→ Intolerância secundária à lactose: é uma condição transitória e induzida por lesões no intestino delgado, ou seja, surge uma condição de redução de atividade enzimática, incluindo a lactase, por estado de doença. É frequentemente associada a infeções (bacterianas, víricas ou parasitárias), doença celíaca, doença de Crohn ou gastroenterite causada, por exemplo, por quimioterapia ou substâncias consideradas tóxicas ao organismo.^{47,52,54}

Devido à sua prevalência, a intolerância primária à lactose será o tipo na qual este tema de desenvolvimento se irá centrar.

4. Diferença entre intolerância alimentar e alergia alimentar

Apesar do seu relevo, o conceito de intolerância alimentar é frequentemente equivocado por uma situação de alergia alimentar pela população no geral. Uma vez que a alergia ao leite também é uma condição cada vez mais atual, nomeadamente a nível infantil, torna-se imperativo diferenciar ambas as situações para determinar um correto diagnóstico e quais as medidas a adotar.⁵⁵

Uma alergia alimentar consiste numa resposta imunitária específica adversa que ocorre após uma exposição a um determinado alimento. Contrariamente, a intolerância alimentar é uma reação não-imune relacionada com mecanismos essencialmente metabólicos e é neste ponto que se centra a principal diferença.

A prevalência de alergia ao leite varia consoante o país ou região, mas no geral é muito inferior à estimada para a intolerância alimentar e varia entre cerca de 1 a 10%. Porém, é uma situação que surge numa faixa etária mais precoce, geralmente nos primeiros anos de vida, comparativamente com a intolerância à lactose.⁵⁶

Os *triggers* associados a ambas as situações também diferem entre si: as alergias alimentares são despoletadas por proteínas, neste caso proteínas do leite, enquanto a intolerância é geralmente desencadeada por hidratos de carbono, como a lactose.⁴⁷ Como mencionado anteriormente, a severidade da sintomatologia associada a uma intolerância é dependente de vários fatores, particularmente da dose ingerida, e surge horas ou até mesmo dias após o consumo. Contudo, na presença de uma alergia, vestígios de alergénio são suficientes para despoletar reações adversas severas e estas ocorrem num período mais próximo da ingestão.^{56,57}

A alergia alimentar ao leite pode ser ou não mediada por imunoglobulinas, mais especificamente a IgE. Consoante esta variabilidade, diferente sintomatologia é associada à alergia ao leite:

- alergia IgE mediada: urticária, angioedema, anafilaxia sistémica, síndrome de alergia oral, asma/rinite, sintomatologia GI (náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal com cólicas);
- alergia não-IgE mediada: enterocolite, enteropatia e proctite de indução proteica, hemossiderose pulmonar, doença celíaca, dermatite alérgica de contacto;
- alergia mista (IgE e não-IgE): gastroenterite, gastrite e esofagite eosinofílicas, dermatite atópica.^{47,56,57}

Assim sendo, em determinados casos surge sintomatologia semelhante a ambas situações, gerando maior dificuldade em determinar um diagnóstico e com necessidade de adoção de medidas adicionais e realização de testes específicos.

4.1. Diagnóstico de intolerância à lactose e alergia ao leite

O diagnóstico de uma intolerância pode ser elaborado de diferentes formas e deve sempre ter em conta a história clínica. Assim sendo, inicialmente deve ser realizada uma anamnese nutricional para posteriormente se detetar a intolerância através de testes genéticos, enzimáticos ou respiratórios. A determinação da atividade enzimática da lactase através de uma biópsia do intestino delgado é a forma mais específica, porém é um teste invasivo que geralmente é evitado. O teste respiratório é o método de eleição, uma vez que é uma técnica não invasiva

e consiste na ingestão de lactose e medição dos valores de hidrogénio e/ou metano expirados desde o período inicial até 3-5 horas após a ingestão. Os gases são representativos da fermentação realizada pelas bactérias da microbiota intestinal devido à presença de lactose não digerida no trato gastrointestinal.^{56,57,58}

No diagnóstico de uma suspeita de alergia ao leite, a história clínica detalhada é crucial e, portanto, a ocorrência de sintomatologia conforme num período próximo à ingestão é a primeira consideração a ter em conta. Testes de diagnóstico mais simples poderão ser realizados como o teste cutâneo por picada ou o teste específico IgE, contudo em situações de alergia não-IgE mediada, estes irão apresentar resultado negativo. Assim sendo, simultaneamente, deve ser adotada uma estratégia de eliminação completa do leite da dieta para verificar se há resolução da sintomatologia ou não. O método de diagnóstico *standard* para a determinação de uma alergia alimentar são os testes de provocação oral que permitem conferir a presença de qualquer tipo de alergia quer seja mediada por IgE ou não.^{56,57}

5. Mecanismo genético associado à Intolerância à Lactose

A lactase é a enzima central envolvida no mecanismo da intolerância à lactose, assim sendo é necessário analisar com maior profundidade esta molécula e descrever o seu ciclo de vida para melhor compreender o mecanismo genético geral associado a esta condição.

5.1. O papel da Lactase e seu ciclo de vida

A lactase é uma glicoproteína transmembranar de 160 kDa com um terminal C intracelular e um terminal N localizado na superfície luminal da bicamada lipídica da membrana das microvilosidades dos enterócitos. Assim, nos humanos a lactase é exclusivamente expressa no intestino delgado e é confinada pelos enterócitos, principalmente a nível do jejuno médio, o duodeno e o íleo apresentam níveis mais reduzidos. É uma enzima β -galactosidase multifuncional uma vez que, para além da lactose, hidrolisa lactosilceramida, celobiose, cetotriose, glicosídeos de flavonoides e florizina.^{47,48,59}

A atividade e produção da lactase não é constante ao longo da vida, apresenta um ciclo próprio e é dependente da base genética dos indivíduos influenciada pela localização geográfica e tradições culturais. O período de atividade da lactase começa a ser detetado na oitava semana de gestação no feto e vai gradualmente aumentando até às 34 semanas. Após esta fase, há um crescimento abrupto e atingimento do pico de atividade no nascimento e início da amamentação devido às necessidades nutricionais do recém-nascido dependentes do leite. Com a progressão da alimentação e substituição do leite por outros alimentos, a atividade da lactase começa a diminuir, ou seja, há uma redução da síntese de lactase geneticamente programada após o desmame, a denominada lactase não persistente. Na literatura, encontram-se descritos casos de recém-nascidos prematuros com menos de 34 semanas que desenvolveram intolerância alimentar à lactose e, consequentemente, má digestão da mesma devido a um possível não atingimento do pico de atividade da enzima no final da gestação.^{51,54,60}

É importante salientar que a natural diminuição da produção de lactase não implica necessariamente uma situação de intolerância alimentar, a menos que seja acompanhada da respetiva sintomatologia, mas é o ponto de partida para esta situação.

5.2. Fenótipos: Lactase persistente e Lactase não persistente

Como mencionado anteriormente, há populações capazes de digerir grandes quantidades de lactose devido a eventos culturais que levaram a alterações genéticas e ao surgimento de uma característica genética de lactase persistente, contrariando de certa forma o ciclo de vida natural da enzima. Posto isto, é possível considerar a existência de dois fenótipos relativos à atividade da lactase:

- Fenótipo de lactase não persistente, na qual ocorre a redução programada da síntese de lactase após o desmame, levando a uma capacidade inferior de digestão da lactose e menor absorção da mesma. É uma característica associada a $\frac{2}{3}$ da população mundial, porém, não implica necessariamente uma situação de intolerância alimentar devido à dependência de outros fatores e, apesar de reduzida, a lactase ainda apresenta alguma atividade;
- Fenótipo de lactase persistente, na qual a atividade da lactase perdura ao longo da vida e permanece a capacidade de hidrolisar grandes quantidades de lactose. Consiste num padrão hereditário com um alelo dominante oriundo de alterações genéticas provocadas por movimentos culturais e determinadas condições ambientais.^{47,51,61}

Assim sendo, é possível aferir que o gene responsável pela síntese da lactase é influenciável e alterável por fatores extrínsecos e intrínsecos do indivíduo. O fenótipo de lactase persistente é considerada uma vantagem evolucionária e um mecanismo de seleção positivo, uma vez que há perda do risco de intolerância alimentar. Populações praticantes da domesticação de gado, a norte da Europa, são os principais portadores deste traço e existem diversas teorias e fenómenos evolutivos que tentam justificar o surgimento desta evolução:

- indivíduos com acesso “vitalício” a leite e seus derivados rico em nutrientes;
- indivíduos que praticam o pastoreio em ambientes quentes e áridos têm maior necessidade de consumo permanente de fontes ricas em hidratos de carbono;
- em regiões de alta altitude (norte), há uma reduzida síntese de vitamina D devido ao clima, o que pode influenciar negativamente a absorção do cálcio, tornando assim o consumo de leite aconselhado em virtude do papel positivo da lactose na absorção do cálcio;
- o consumo de leite bovino pode ser associado a fenómenos de maturação reprodutiva e crescimento físico mais precoces e contribui para o desenvolvimento do tamanho dos indivíduos (típico das populações nortenhas) devido aos possíveis efeitos estimulantes do leite.

Atualmente, a manifestação deste novo fenótipo não se encontra apenas restrito às regiões originárias devido ao evento da migração e à dominância genética associada.^{48,62}

5.3. Base genética envolvida e mecanismo propriamente dito

O fenótipo de lactase não persistente não implica necessariamente o desenvolvimento de uma situação de intolerância à lactose mas é uma condição necessária para o desenvolvimento desta síndrome gastrointestinal.

Por conseguinte, é crucial compreender a base genética envolvida na regulação da lactase durante o período de amamentação e o período de desmame.

O gene da lactase, localizado no cromossoma 2q21, é constituído por cerca de 49 kb e é meramente expresso a nível intestinal. Contém cerca de 17 exões mas, atualmente, apresenta diversas variantes genéticas principalmente a nível da região codificante e da extremidade 5'. É um gene que apresenta diversos *binding sites*, portanto a sua regulação é provocada por diferentes fatores transcricionais externos. A montante deste gene surge o MCM6 (componente 6 do complexo de manutenção minicromossómico) que funciona também como um elemento regulador do gene da lactase e, consequentemente, da atividade da lactase.^{48,63,64}

Durante a fase final da gravidez e o período de amamentação, fatores transcricionais como Cdx-2 (homeobox 2 tipo caudal), HNF1- α (fator nuclear do hepatócito 1 α) e fatores GATA ligam-se ao gene da lactase numa posição inicial da transcrição e funcionam como reguladores positivos interdependentes, uma vez que estimulam o promotor do gene e, consequentemente, a atividade do mesmo. O MCM6 também participa com uma regulação positiva e permite a leitura genética. Posto isto, a nível genético, nos períodos em que o organismo tem maior necessidade de consumo de leite, a maquinaria genética funciona nesse sentido, contribuindo com o fornecimento de níveis suficientes de lactase capazes de digerir a lactose.

No período de desmame, estima-se que a redução da atividade da lactase programada seja causada devido à intervenção simultânea de fatores genéticos e epigenéticos. Contrariamente à situação anterior, teoriza-se que a ligação de repressores transcricionais, como o Pdx1 (homeobox 1 pancreático e duodenal), ao gene da lactase contribui para a redução da leitura do mesmo. Alterações epigenéticas como metilação do DNA, principalmente na zona do promotor do gene, modificação das histonas com alteração da estrutura da cromatina e acessibilidade ao DNA e envelhecimento celular apresentam uma grande influência na redução da atividade da lactase devido a um impedimento físico e químico à leitura do gene. Diferenças interindividuais em genes envolvidos na estabilidade da molécula da lactase, também contribuem para o declínio da enzima através da ação de fatores pós-transcricionais: polimorfismos nos genes FUT2 e FUT3 (fucosiltransferase 2 e 3) leva a diferentes níveis de glicosilação nas cadeias laterais da lactase, influenciando diretamente a estabilidade da molécula. Indivíduos com níveis de lactase extremamente reduzidos e com intolerância alimentar à lactose desenvolvem estes mecanismos de forma mais extensa e significativa, causando os sintomas típicos da não digestão da lactose.^{48,63,64,65}

Relativamente ao traço de lactase persistente e a redução do risco de desenvolvimento de intolerância alimentar, polimorfismos em um único nucleótido são a causa mais provável para a evolução neste fenótipo e, atualmente, já foram identificados cerca de 23 polimorfismos diferentes relacionados com o traço. Trata-se de uma evolução convergente, uma vez que é um fenótipo que se foi manifestando em períodos de tempo semelhantes, mas em localizações geográficas e populações independentes. O surgimento destas mutações impede a redução típica da expressão do gene da lactase e podem ocorrer quer no próprio gene da lactase quer no MCM6, levando à criação de novos locais de ligação de fatores transcricionais que exercem uma regulação positiva na expressão da lactase, como o Oct-1 (fator de transcrição octâmero 1). Para além disso, indivíduos com lactase persistente são menos suscetíveis a modificações epigenéticas, como metilações.^{48,64,65,66}

Na figura 3, está representado um esquema visual da maquinaria genética envolvida nas diferentes situações.

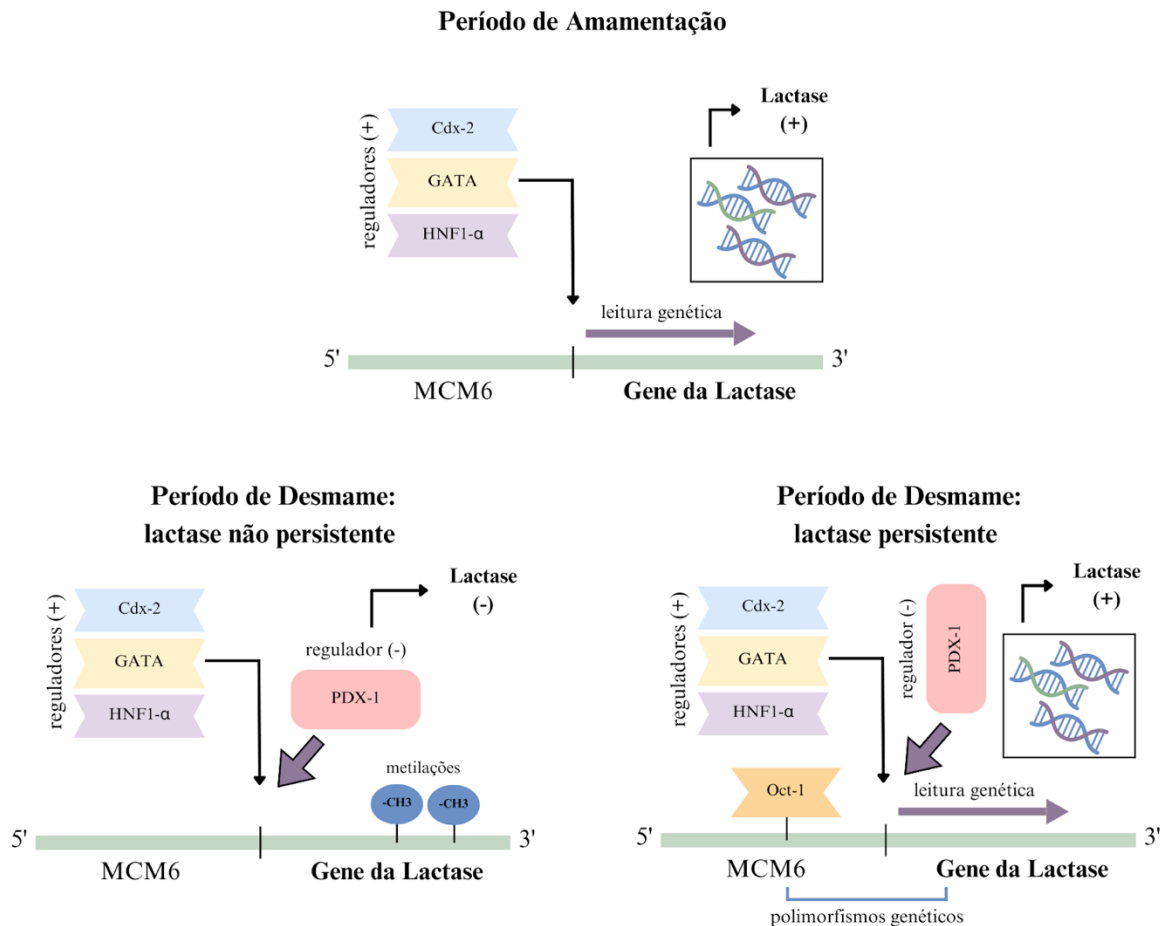


Figura 3 - Representação da base genética envolvida no gene da lactase no período de amamentação e no período de desmame em ambos os fenótipos, adaptada de Anguita-Ruiz et al (2020).⁴⁸

Apesar do atual reconhecimento do envolvimento de processos genéticos e epigenéticos na intolerância à lactose, mais estudos são necessários para uma melhor compreensão do processo envolvido e das diferenças interindividuais que influenciam o *outcome* associado. Através do aprofundamento destes conhecimentos, futuramente, poderá ser possível aferir um prognóstico em indivíduos mais suscetíveis.

6. Medidas a adotar perante uma situação de Intolerância à Lactose

Após o diagnóstico definitivo da presença de intolerância à lactose, o passo fulcral a adotar é a redução do consumo de lactose. A exclusão completa não é a mais recomendada, apenas em casos particulares, uma vez que a grande maioria dos indivíduos ainda assim apresenta uma determinada atividade residual de lactase que lhes permite a digestão de quantidades reduzidas de lactose. Porém, em indivíduos com níveis extremamente reduzidos de lactase e presença de sintomatologia mesmo após a redução, a exclusão poderá ser necessária. Dados os benefícios associados ao consumo de leite e laticínios, a determinação da quantidade de lactose passível de tolerância é um método pertinente para compreender até que ponto o indivíduo pode consumir produtos com esta substância. Uma das estratégias frequentemente adotadas passa por evitar o consumo de

leite e seus derivados durante 2-4 semanas e, posteriormente, realizar uma reintrodução gradual da lactose até atingimento da dose limite.^{47,51}

A microbiota intestinal está diretamente relacionada com a severidade ou melhoria da sintomatologia associada à intolerância à lactose devido à sua capacidade de fermentação da mesma no intestino. Visto que a “composição” da microbiota intestinal tem uma influência significativa no processo de fermentação, a presença de estirpes específicas (*Lactobacillus* spp e *Bifidobacterium* spp) em detrimento de outras na flora intestinal poderá levar a uma melhoria na sintomatologia associada.^{47,48} Na meta-análise, elaborada por Ahn et al. (2023)⁶⁷, na qual foram incluídos 12 estudos, determinou-se que diversos fatores influenciam o efeito dos probióticos na sintomatologia associada à intolerância à lactose, mas na generalidade apresenta um papel positivo ao aliviar os sintomas e poderão simultaneamente contribuir para uma melhor absorção do cálcio após o consumo de produtos lácteos. Posto isto, indivíduos com intolerância à lactose poderão recorrer a suplementação com probióticos durante um determinado período com o intuito de desenvolver um processo de fermentação mais eficiente.

A substituição enzimática é uma medida frequentemente adotada por indivíduos que, apesar da sua condição, pretendem ingerir produtos que contêm quantidades significativas de lactose. Consiste na toma ocasional de uma forma farmacêutica contendo lactase com o intuito de permitir a digestão da lactose aquando do seu consumo.⁵¹ As principais fontes de lactase, ou seja, de enzimas β -galactosidase, são obtidas a partir de leveduras do género *Kluyveromyces* sp ou a partir de fungos de determinadas espécies do género *Aspergillus* sp e funcionam como substitutos diretos da enzima humana, levando assim à redução da sintomatologia associada.⁶⁸ Atualmente, encontram-se disponíveis diversos suplementos no mercado contendo esta substância e podem ser adquiridos em Farmácia Comunitária.

A restrição alimentar envolvida numa situação de intolerância à lactose, a longo prazo, poderá ser um motivo de preocupação devido ao facto dos produtos lácteos serem a principal fonte de cálcio de grande parte dos indivíduos e do papel preponderante da lactose no organismo enquanto açúcar. Algumas das complicações mais comuns associadas são: osteopenia, osteoporose, perda de peso, má-nutrição, raquitismo e perturbação do crescimento em crianças. Assim sendo, determinadas recomendações alimentares devem ser aconselhadas por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente o Farmacêutico, após um diagnóstico de intolerância à lactose e deve existir um acompanhamento mais estreito em situações de restrição a longo prazo. Dos pontos a ter em atenção, destaca-se a necessidade de um consumo frequente de produtos contendo ou fortificados com cálcio (tais como: vegetais de folha verde, sardinha enlatada, amêndoa, brócolos, soja) ou até mesmo suplementação com cálcio em casos mais “extremos”.^{51,69,70}

Para além do impacto físico, a nível psicológico as restrições envolvidas na dieta também poderão afetar negativamente o indivíduo, uma vez que, para além da própria limitação alimentar, também há limitações noutros parâmetros, como em contextos sociais. Indivíduos com intolerâncias alimentares apresentam um nível de qualidade de vida inferior, maiores níveis de ansiedade e têm maior probabilidade de desenvolverem depressão.^{63,71}

Assim sendo, a intolerância à lactose envolve essencialmente uma significativa restrição alimentar e a adoção de novos hábitos, levando a mudanças drásticas na dieta ou até mesmo no consumo de medicação, o que implica a existência de uma regulamentação associada a produtos que contenham lactose.

6.1. Regulamentação de produtos contendo lactose ou *lactose free*

Dado o maior relevo de indivíduos com intolerâncias alimentares, nomeadamente à lactose, o surgimento de produtos com menções relativas a esta substância é cada vez mais frequente. As menções mais frequentes são “*lactose free*” e “teor reduzido em lactose”.

A nível da União Europeia, atualmente, não existem leis harmonizadas relativas à rotulagem e indicação de presença ou ausência de lactose nos diferentes géneros alimentícios. Porém, é necessário mencionar a sua existência e fornecer informações relativas a substâncias alergénicas ou causadoras de intolerância alimentar, como a lactose, em produtos alimentares, segundo o Regulamento nº 1169/2011.⁷²

Relativamente a produtos lácteos, segundo a Autoridade Europeia para a Segurança Alimentar (EFSA), ainda não é possível estabelecer um limite de lactose para a qual não se verifiquem efeitos adversos associados devido à variabilidade interindividual. Assim sendo, para a Direção-Geral da Alimentação e Veterinária (DGAV), o limite atual definido para um produto com a menção “teor reduzido de lactose” é o valor universalmente mais aceite por diferentes Estados-Membros: valores inferiores a 1g/100g. A menção “sem lactose” é permitida desde que o teor de lactose seja inferior ao limite de deteção em produtos contendo leite ou outro tipo de laticínios, uma vez que, segundo a DGAV, é um método sensível capaz de detetar teores indutores de sintomatologia adversa.⁷³

Os produtos *lactose free* ou com teor reduzido são obtidos, a nível da Indústria Alimentar, de diferentes métodos: separação e isolamento da lactose, hidrólise enzimática da lactose recorrendo a microrganismos como fonte de lactase ou a presença de lactase imobilizada, processos de fermentação da lactose e outros componentes do leite.⁶⁵

A nível da Indústria Farmacêutica, a lactose é um dos excipientes a referir no rótulo, Resumo das Características do Medicamento (RCM) e no folheto informativo em medicamentos de uso humano devido aos possíveis efeitos negativos associados em indivíduos com intolerância alimentar. Apesar desta desvantagem, a lactose é um dos excipientes mais utilizados devido às suas propriedades físico-químicas a um preço moderado. É um excipiente constituinte de diversas formas farmacêuticas, nomeadamente comprimidos, cápsulas e pós para administração intravenosa, portanto, a lactose está muito presente a nível da medicação disponível a nível de Farmácia Comunitária. Segundo a Agência Europeia do Medicamento (EMA), medicação contendo lactose como excipiente devem mencionar no rótulo: “Este medicamento contém X mg de lactose em cada unidade” e é recorrendo a esta menção e à composição do medicamento que o farmacêutico poderá intervir na presença de indivíduos com intolerância à lactose, principalmente de gravidade severa. Devido às diversas vantagens enquanto excipiente e facilidade de manuseio, a substituição da lactose é um processo relativamente complexo, mas existem outras opções. Sacarose, glicose e manitol podem ser usados em pastilhas. A sacarose pode ainda funcionar como base de comprimidos e granulados e o manitol em comprimidos sublinguais. Amido, amido de milho e celulose microcristalina também são substitutos frequentes em comprimidos. Se a nível comercial não existir uma opção sem lactose de uma determinada classe de medicamentos, a manipulação de medicamentos também poderá ser uma opção após uma avaliação do médico e farmacêutico.^{45,74}

Por conseguinte, apesar da constante presença da lactose em diversos produtos a nível da Indústria Alimentar e Indústria Farmacêutica, ainda há necessidade de um maior desenvolvimento e investimento em estudos

relativos à relação entre efeito e dose de lactose para fundamentar e, posteriormente, apostar numa maior harmonização legislativa relativamente à presença desta molécula quer em alimentos quer em medicamentos.

Assim sendo, foi neste contexto que elaborei uma formação à equipa da farmácia (Anexo 2) sobre: a etiologia da Intolerância à Lactose, o seu mecanismo genético, medidas a adotar e, a nível da medicação, as possíveis alternativas em determinados casos ou como verificar a presença de lactose - com o intuito de aprofundar esta temática cada vez mais atual e como proceder na presença de utentes com intolerância à lactose.

7. Conclusão

A lactose é um açúcar amplamente presente em produtos lácteos, cuja importância na dieta é extremamente significativa, principalmente, em recém-nascidos e crianças, mas também é frequentemente utilizada na Indústria Alimentar e Farmacêutica como aditivo e excipiente, respetivamente. Apesar do seu papel positivo no organismo, a lactose é frequentemente associada a situações de intolerância alimentar devido a uma reduzida ou escassa atividade enzimática por parte da enzima responsável pela sua hidrólise, a lactase. A presença desta síndrome a nível mundial é significativa, com maior destaque em determinados continentes e regiões devido a certos movimentos culturais, e é frequentemente confundida com situações de alergia alimentar, posto isto surge a necessidade de estudo da intolerância à lactose para uma melhor compreensão quer por parte de profissionais de saúde quer pela população.

A lactase é o “motor” desta síndrome, portanto, o reconhecimento da presença de diferentes fenótipos relativos à enzima é fundamental para interpretar como surge a intolerância à lactose. O gene da lactase apresenta diversas variantes genéticas, assim sendo é possível afirmar que diversos mecanismos genéticos e epigenéticos poderão manipular a leitura do gene e, por sua vez, a síntese e atividade da lactase em diferentes períodos da vida de um indivíduo. A síndrome de intolerância à lactose surge na presença de um fenótipo de lactase não persistente que envolve a ação de diferentes reguladores genéticos e epigenéticos que funcionam como “inibidores” do gene e atenuam a produção da enzima. Ainda assim, há necessidade de uma maior aposta em estudos relacionados com a base genética envolvida na intolerância à lactose para aprofundar os conhecimentos atuais sobre a mesma.

Na presença de intolerância à lactose, não há um “tratamento” para a mesma, mas diversas medidas poderão ser tomadas como forma de coexistir com a intolerância. Inicialmente, há necessidade de restrição de consumo de leite e outros laticínios, mas é possível após algumas semanas reintroduzir um consumo gradual com o intuito de compreender qual o limite tolerado. A suplementação com probióticos poderá ser uma opção com o intuito de influenciar positivamente os processos de fermentação da lactose na microbiota intestinal e a substituição enzimática com lactase também é um método ocasional que poderá ser adotado em caso de vontade de consumo de produtos contendo lactose.

Dada a presença da lactose nos mais diversos tipos de produtos, nomeadamente alimentares e medicamentosos, esta deve ser mencionada no rótulo devido aos efeitos adversos associados, porém ainda não existem leis harmonizadas, o que dificulta o processo de adaptação à dieta em indivíduos com intolerância à lactose. Assim sendo, o farmacêutico deve ter um papel mais preponderante quando surge esta problemática na Farmácia Comunitária a nível de aconselhamento e poderá haver necessidade de adaptação da medicação.

Tema 2 – O uso de um spray nasal no Transtorno Depressivo Maior: a Escetamina

1. Introdução

As patologias de foro mental são um dos maiores desafios da medicina moderna. A complexidade neuronal envolvida e a não total compreensão do papel do sistema nervoso em diversos mecanismos do organismo, comprometem o sucesso do tratamento ou a “cura” de determinados distúrbios psiquiátricos e psicológicos.

A depressão é uma das patologias mais prevalentes, mas também mais negligenciadas da atualidade. Diversos motivos podem levar a um episódio depressivo e à permanência e concomitante evolução do mesmo para situações de maior severidade, nomeadamente o Transtorno Depressivo Maior (TDM). O TDM é um distúrbio mental cada vez mais presente, caracterizado por um mal-estar geral psicológico com possível pretensão para suicídio e outras patologias.⁷⁵ O arsenal terapêutico atual é relativamente avultado, porém múltiplos são os fatores que influenciam negativamente o seu triunfo, o que torna o resultado da terapia adotada imprevisível e com maior taxa de falha. A atual indefinição de diretrizes específicas e concisas para o tratamento do TDM também contribuem para o insucesso associado a terapia psicotrópica.⁷⁶ Assim sendo, a necessidade de desenvolvimento de novas estratégias de atuação e definição das mesmas, tendo em conta as atuais, para o atingimento de remissão em indivíduos com TDM é indubitável.

A escetamina é uma molécula que foi introduzida pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) no final do ano 2019 como adjuvante e nova opção de tratamento para situações de TDM resistente a tratamentos convencionais. Surgiu assim como mais uma alternativa ao atual arsenal terapêutico sob a forma de spray nasal, uma forma farmacêutica peculiar para fármacos psicotrópicos.⁷⁷ Em Portugal, atualmente, o fármaco é apenas administrado em ambiente hospitalar e é sujeito a um período de monitorização de algumas horas após a administração. Assim sendo, este tema de desenvolvimento surge com o intuito de aprofundar os conhecimentos atuais da escetamina enquanto fármaco e o seu papel em indivíduos com TDM.

2. Transtorno Depressivo Maior (TDM)

2.1. Fisiopatologia do TDM

A depressão é uma síndrome mental muito comum na atualidade. É associada a episódios depressivos durante períodos significativos com uma perda de interesse em atividades do quotidiano e na vida no geral. Afeta significativamente relações pessoais e pode originar problemas a nível escolar ou laboral, originando assim um impacto bastante expressivo no dia-a-dia individual.⁷⁸

O Transtorno Depressivo Maior (TDM) é considerado uma forma de depressão, na qual a sintomatologia associada ocorre de forma mais persistente e severa com relativo risco de suicídio. Segundo a 5ª edição do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), para um diagnóstico de TDM, 5 dos seguintes sintomas devem estar presentes, sendo um deles obrigatoriamente a presença de um estado depressivo ou anedonia:

- distúrbios no sono;
- perda de interesse e prazer;
- sentimentos de culpa ou de inutilidade;
- menores níveis energia e estados de cansaço;
- dificuldades de concentração;
- perda de apetite e alterações no peso;
- distúrbios psicomotores;
- pensamentos suicidas;
- estado geral de depressão ou anedonia.^{79,80}

Segundo a literatura, o TDM é essencialmente uma patologia multifatorial, com influência de fatores biológicos, genéticos, ambientais e psicossociais. Indivíduos com parentes familiares diagnosticados com depressão apresentam uma maior probabilidade de desenvolver o mesmo distúrbio. Eventos traumáticos, como a perda de um familiar, problemas financeiros ou dificuldades interpessoais, são frequentes *triggers* para este transtorno. Determinadas patologias também são frequentemente associadas a maiores taxas de depressão: doenças neurodegenerativas, acidente vascular cerebral (AVC), cancro, dor crónica, distúrbios convulsivos, entre outros.^{80,81}

Inicialmente, acreditava-se que os estados de depressão eram causados por anormalidades presentes nos neurotransmissores mais relevantes do Sistema Nervoso Central (SNC), nomeadamente a serotonina, norepinefrina e dopamina. As teorias mais recentes apontam para alterações na complexidade dos diferentes sistemas e circuitos neurorreguladores como causa primária, originando assim perturbações, não apenas nos mais relevantes, mas também nos restantes, neurotransmissores do SNC, tal como o glutamato.^{80,82}

2.2. Epidemiologia e Prevalência do Transtorno Depressivo Major

O TDM, é uma síndrome altamente prevalente na população mundial com tendência a aumentar. Segundo a OMS, 3,8% da população experiencia depressão ao longo da sua vida e, atualmente, estima-se que cerca de 280 milhões de pessoas sofram desta patologia.⁷⁸

A taxa de prevalência varia entre géneros, apresentando valores quase duas vezes superiores no género feminino comparativamente com o género masculino. Estima-se que uma diferença tão significativa se deva a diferenças hormonais, efeitos pós-parto e exposição a diferentes fatores psicossociais.⁸²

TDM é mais predominante em adolescentes e em jovens-adultos do que em faixas etárias de idade superior ou até mesmo em idosos. O suicídio, estreitamente associado a estados de depressão prévios, é a 4ª maior causa de morte em indivíduos da faixa etária dos 15-29 anos e origina cerca de 700000 mortes anuais. Assim sendo, acresce a necessidade de avaliação de risco de suicídio após um diagnóstico de depressão e um acompanhamento individual estreito.^{78,80}

A nível europeu, um estudo baseado na população relativamente à prevalência do transtorno depressivo demonstrou que a prevalência média ronda os 6,38% na Europa e é superior no género feminino, reportando algumas diferenças significativas entre determinados países.⁸³

A presença destes valores tão expressivos é bastante associada ao estigma social relativo a transtornos mentais, falta de investimento em cuidados de saúde a nível da saúde mental e profissionais não suficientemente treinados para lidar com este tipo de patologias.⁷⁸

2.3. Estratégias de Tratamento

A depressão é uma patologia altamente heterogénea e com variações interindividuais. A sintomatologia clínica apresentada pode derivar de diferentes domínios - emocional, físico, funcional e cognitivo -, dificultando assim a definição de guidelines universais a adotar no tratamento de TDM. Posto isto, a determinação do tratamento ideal para um indivíduo em específico é extremamente complexa e a estratégia ideal passa por uma abordagem multidisciplinar concisa com o intuito de atingir o estado de remissão da patologia e estimular o prolongamento do mesmo.⁸⁴ O estabelecimento de um plano sólido de atuação após um diagnóstico de TDM é crucial e implica a reestruturação e adoção de novas medidas farmacológicas, psicoterapêuticas, intervencionais e alterações no próprio estilo de vida.⁸²

A aplicação de determinadas medidas não farmacológicas e a avaliação do estilo de vida são fatores essenciais na melhoria da sintomatologia, porém surgem associadas a uma tremenda dificuldade de implementação devido à grave falta de motivação existente em indivíduos com TDM. O método chave a instaurar no tratamento da TDM e que apresenta melhores resultados, nomeadamente em combinação com a terapia farmacológica, é a prática de psicoterapia. Esta surge com o intuito de compreender e avaliar o estado atual do indivíduo, mas também educar o mesmo para a sua condição e como proceder para alcançar melhorias. A instituição de hábitos saudáveis de sono com o intuito de restaurar o padrão normal de sono e adoção de uma dieta completa e equilibrada com prática de exercício regular são estratégias fundamentais. A redução ou suspensão do consumo de bebidas alcoólicas e cessação tabágica são medidas simultaneamente aconselhadas.⁸¹

Relativamente às estratégias farmacológicas a adotar em TDM, diversas são as opções convencionais e alternativas no arsenal terapêutico, porém não existe uma guideline unânime de tratamento. A complexidade e variabilidade interindividual da patologia não permitem o desenho de um plano estrito de atuação. Aliado a esta questão surge ainda a falta de investimento atual em saúde mental, nomeadamente em centros de cuidados primários, e a frequente prescrição de antidepressivos por profissionais não especialistas incapazes de dar resposta ao acompanhamento necessário a indivíduos com TDM. Posto isto, diversos são os fatores que dificultam o “fornecimento” do tratamento farmacológico mais indicado para o utente. Assim, a decisão deve ser baseada numa avaliação do perfil e tolerabilidade do utente, a sua história clínica e as próprias preferências do mesmo. A inclusão do indivíduo na decisão do seu próprio tratamento farmacológico é uma abordagem aconselhada para estimular a adesão à terapêutica e obtenção de melhores resultados.^{84,85} Na tabela 10 estão representadas algumas das classes de antidepressivos atualmente disponíveis e exemplos de fármacos correspondentes. Fármacos das classes Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS) e Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN) são os mais frequentemente prescritos como primeira linha de tratamento e as restantes classes são mais frequentemente usadas com situações de TDM resistente ao tratamento.⁸¹

Tabela 10 - Classes de antidepressivos no atual arsenal terapêutico.^{80,81,82}

Classe de Antidepressivo	Exemplos
Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina (ISRS)	Fluoxetina, sertralina, citalopram, escitalopram, paroxetina e fluvoxamina.
Inibidores da Recaptação da Serotonina e Norepinefrina (IRSN)	Venlafaxina, duloxetina, desvenlafaxina, levomilnaciprano, milnaciprano.
Moduladores da Serotonina	Vortioxetina, vilazodona, trazodona.
Antidepressivos Atípicos	Bupropiona, mirtazapina.
Antidepressivos Tricíclicos	Amitriptilina, imipramina, clomipramina.
Inibidores da monoamina oxidase (IMAO)	Tranilcipromina, fenelzina, selegilina, isocarboxazida, moclobemida.
Bloqueadores dos Recetores Glutamatérgicos	Cetamina, escetamina.

Em determinados casos, como a falha de diferentes terapias farmacológicas, a Terapia eletroconvulsiva (TEC) é uma estratégia bastante eficaz e que deve ser tida em conta. Consiste no fornecimento de um estímulo elétrico controlado e indolor ao tecido cerebral após a administração de um anestésico geral ao indivíduo.⁸⁶ É o tratamento de eleição em indivíduos:

- cuja terapia farmacológica não apresenta resultados;
- com historial de boa resposta a TEC;
- com preferência a TEC;
- com alto risco de suicídio ou mortalidade devido a comorbidade.⁸⁰

3. A Escetamina

3.1. Características Gerais e Informações Clínicas

A escetamina, o S-enantiómero da mistura racémica da cetamina, é considerada um agente modulador do sistema nervoso central devido ao seu papel de antagonista não seletivo e não competitivo dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA). Apesar do mecanismo de ação não ser completamente conhecido, estima-se que o bloqueio destes recetores ionotrópicos glutamatérgicos seja responsável pela sua ação analgésica, anestésica e antidepressiva.^{87,88} O enantiómero S apresenta maior afinidade para os recetores NMDA comparativamente com o enantiómero R, originando uma atividade 2-4 vezes mais potente.⁸⁹

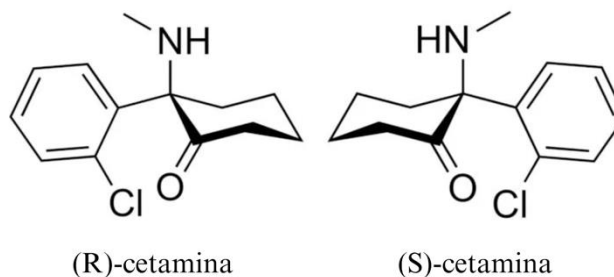


Figura 4 - Enantiómeros da Cetamina.

A escetamina é administrada através de um spray nasal devido ao facto de ser uma via mais cómoda para o utente, evitando assim determinadas dificuldades associadas à via intravenosa e ultrapassando, simultaneamente, a baixa biodisponibilidade apresentada pela escetamina por via oral. Assim sendo, apresenta uma absorção relativamente rápida com atingimento do pico de concentração plasmática aos 20-40 minutos após a administração, podendo surgir algumas variações interindividuais a nível da concentração máxima atingida.^{88,89}

Atualmente, a escetamina apresenta duas indicações aprovadas:

- Transtorno Depressivo Maior resistente ao tratamento, em combinação com um ISRS ou IRSN, após a não obtenção de resposta em pelo menos dois tratamentos diferentes com antidepressivos no episódio atual;
- tratamento agudo de curta duração de um episódio de Transtorno Depressivo Maior em doentes adultos, coadministrado com um antidepressivo oral, com o intuito de redução rápida da sintomatologia devido a uma urgência psiquiátrica.⁷⁷

Na Tabela 11, encontram-se referidas as informações clínicas relativas ao tratamento de ambas as indicações.

Tabela 11 - Esquema de tratamento e posologia da escetamina, consoante a indicação terapêutica.^{87,90}

Indicação	TDM resistente ao tratamento	Episódio de TDM agudo
Esquema de Tratamento	Fase de indução: 4 semanas com administração da escetamina 2x por semana. Fase de manutenção: 4 semanas com administração 1x por semana. → posteriormente, administração 1x por semana ou a cada 2 semanas, conforme prescrito.	Tratamento agudo: 4 semanas com administração 2x por semana.
Posologia	Adulto (< 65 anos): dose inicial de 56 mg que pode ser aumentada até 84 mg conforme a tolerabilidade e eficácia no indivíduo. Idosos (≥ 65 anos): dose inicial de 28 mg, com possibilidade de aumento até 56 ou 84 mg, tendo em conta a tolerabilidade e eficácia → incremento de 28 mg.	Dose inicial de 84 mg em indivíduos com menos de 65 anos, podendo ser reduzida a 56 mg de acordo com a tolerabilidade.
Período de monitorização: 1,5-2h após a administração		

3.2. Mecanismo de Ação

Como mencionado, a escetamina é um enantiómero da mistura racémica da cetamina. Assim sendo, os possíveis mecanismos de ação apresentados neste tópico são relativos à (R,S)-cetamina e poderão não ser exclusivos da escetamina devido à falta de estudos completos capazes de diferenciar os mecanismos por enantiómero.

A classe de fármacos, na qual se inclui a escetamina, é frequentemente denominada de bloqueadores dos recetores glutamatérgicos devido ao seu mecanismo de ação principal a nível central. Porém, outros mecanismos subsequentes poderão derivar deste e serem simultaneamente associados ao efeito antidepressivo.⁹¹ Assim sendo, neste ponto pretende-se dar uma visão geral dos diferentes possíveis mecanismos envolvidos na ação da cetamina e seus enantiómeros, incluindo a escetamina.

3.2.2. A inibição dos recetores glutamatérgicos e os mecanismos subsequentes

(R,S)-cetamina tem como alvo vias de sinalização molecular envolvidas na sinaptogénese e na densidade sináptica que levam ao seu fim terapêutico: a reversão de estados depressivos. A sua ação rápida deve-se primeiramente ao antagonismo dos recetores NMDA e a partir deste surge uma “cascata” de submecanismos associados que contribuem para uma duração de ação relativamente longa mesmo após a sua eliminação do organismo. Portanto a ação de (R,S)-cetamina deve-se a alterações duradouras a nível cerebral após uma inibição transitória inicial dos recetores NMDA.^{92,93}

O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do SNC enquanto o GABA funciona como um neurotransmissor inibitório, o balanço entre ambos é essencial para um normal funcionamento a nível central.⁸² Níveis excessivos de glutamato podem contribuir para o desenvolvimento de patologias neuronais, nomeadamente depressão. Situações de libertação extensa de glutamato podem contribuir para:

- uma hiperestimulação dos seus recetores NMDA no neurónio pós-sináptico, causando uma espécie de sobrecarga intracelular de cálcio que, por sua vez, pode levar a morte celular;
- a inibição da síntese do Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro (FNDC), um fator envolvido na neuro-resiliência contra a ansiedade e episódios depressivos e agente intermediário de fármacos antidepressivos, devido ao bloqueio de recetores NMDA e AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico);
- a ligação a células da microglia, promovendo neurotoxicidade através da libertação de citocinas inflamatórias, óxido nítrico e mais glutamato.⁹⁴

Os recetores NMDA são canais iónicos dependentes do cálcio (Ca^{2+}) que apresentam um papel fundamental na plasticidade sináptica mas também na aprendizagem e memória. Segundo a teoria de desinibição, (R,S)-cetamina bloqueia preferencialmente os recetores NMDA presentes nos interneurónios inibitórios GABA originando uma desinibição das células piramidais e uma indução da libertação aguda de glutamato que, subsequentemente, vai ativar os recetores pós-sinápticos AMPA. Pensa-se que os recetores AMPA exercem um papel fundamental na mediação do efeito antidepressivo de fármacos bloqueadores glutamatérgicos devido à sua interação com diferentes moléculas a nível central. Ativação dos recetores AMPA altera a permeabilidade iónica da membrana pós-sináptica, estimulando assim a libertação do FNDC e posterior ligação do mesmo ao seu recetor TrKB. O estímulo de TrKB funciona como uma regulação positiva do FDNC ao ativar a via mTORC1, a via responsável pela regulação da síntese proteica de mais FDNC. FDNC está estreitamente associado à maturação neuronal, formação de sinapses e plasticidade sináptica e, portanto, é um fator essencial a nível na eficácia da transmissão sináptica. A velocidade de ação e eficiência de (R,S)-cetamina está estritamente dependente da produção do FDNC.^{92,95,96}

Para além do mecanismo anterior, (R,S)-cetamina exerce ainda efeitos considerados indiretos que também contribuem para o seu papel antidepressivo. O bloqueio de recetores NMDA extra-sinápticos por parte de (R,S)-cetamina está associado à inibição da cinase desativadora do fator eucariótico de alongação 2 (FeE2), um fator igualmente capaz de induzir a síntese proteica de FDNC. A ativação da via mTORC1 referida previamente é também associada à desativação da cinase da sintetase de glicogénio 3 (CSG3) que é uma proteína altamente conservada responsável por mecanismos apoptóticos e regulação da neuropolaridade e homeostase. Assim sendo, a sua fosforilação e consequente inativação exerce um efeito antidepressivo.⁹³ Inibidores glutamatérgicos parecem ainda exercer ação antidepressiva ao impedir descargas anormais

neurônais na Habênula Lateral, o centro anti-recompensa frequentemente associado à origem da sintomatologia associada à depressão.⁹³

(R,S)-cetamina é concomitantemente capaz de atuar ao nível dos astrócitos, as principais células homeostáticas do SNC, que poderão estar associadas ao desenvolvimento de neuropatologias. Causa alterações iônicas a nível da membrana e modula o disparo do potencial de ação ao inibir o canal de potássio Kir4.1 que, por sua vez, estimula a liberação de FDNC. E promove ainda a sua ligação a recetores de adenosina A1r presentes nos astrócitos que estimulam a síntese de componentes promotores da plasticidade sináptica.^{92,97}

Na figura 5 encontram-se representados visualmente alguns dos mecanismos acima. O bloqueio de recetores NMDA no neurónios GABAérgicos por parte de (R,S)-cetamina conduz a uma redução da liberação de GABA. O GABA atua como um neurotransmissor inibitório do SNC, desta forma, há uma desinibição das células piramidais e estimulação aguda da liberação de glutamato. O glutamato ativa os recetores AMPA que, por sua vez, alteram a permeabilidade iónica da membrana pós-sináptica, nomeadamente os níveis de cálcio. Esta alteração ativa o FDNC, um fator altamente associado à maturação neuronal e plasticidade sináptica. O FDNC, posteriormente, atua ao nível do seu recetor TrkB, um recetor que funciona como um regulador positivo de mais FDNC devido à sua ativação da via mTORC1, responsável pela síntese de FDNC. A nível extra-sináptico, (R,S)-cetamina inibe simultaneamente recetores NMDA, cuja inibição origina a desativação da cinase do fator FeE2, responsável pela fosforilação e, consequente, inibição de um fator promotor da síntese de FDNC. Nos astrócitos, (R,S)-cetamina é capaz de promover a ativação de recetores de adenosina, como A1r, envolvidos na síntese de compostos relacionados com a plasticidade sináptica. Para além disso, há também um processo de inibição do canal de potássio, Kir4.1 que, por sua vez, causa uma estimulação da liberação de FDNC.⁹²

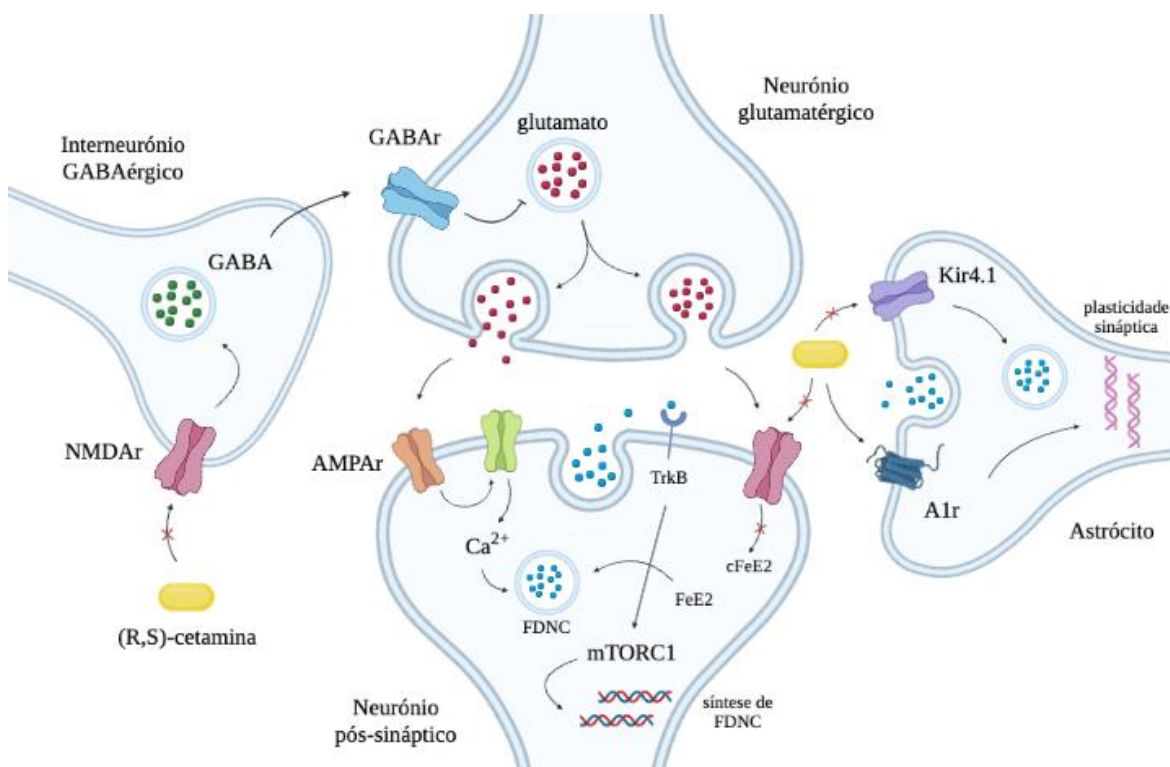


Figura 5 - Possível mecanismo de ação de (R,S)-cetamina, adaptado de Chen et al (2023).⁹²

Para além destes, possivelmente outros diferentes elementos e mecanismos poderão estar envolvidos na ação antidepressiva destes fármacos e a presença de um enantiómero em detrimento do outro poderá também influenciar o efeito pretendido. Segundo Johnson et al (2023), (S)-cetamina ou escetamina tem ação preferencial a nível recetores NMDA dos interneurónios GABAérgicos e recetores NMDA extra-sinápticos enquanto (R)-cetamina exerce um papel mais marcado na sinalização dos astrócitos.⁹⁸ Uma outra teoria a considerar é a possível formação de metabolitos que apresentam também um papel antidepressivo, contribuindo para a duração do efeito, mas que atuam de forma direta em alvos diferentes que não apenas os recetores NMDA. Porém, os metabolitos formados são dependentes do enantiómero que lhes dão origem, conferindo mais uma vez um efeito influenciado pela quiralidade do composto. Apesar da pertinência de uma melhor compreensão das diferenças de ação entre ambos os enantiómeros, atualmente não existem estudos suficientes para dar uma resposta mais concreta a esta temática e há necessidade de uma maior aposta na mesma.⁹³

3.3. Segurança e efeitos adversos

As reações adversas mais frequentemente associadas à administração de escetamina em doses terapêuticas são geralmente transitórias e razoavelmente bem toleradas. Os efeitos secundários mais comuns relacionam-se principalmente com o antagonismo dos recetores NMDA: dissociação, náusea, vertigem, tontura, gosto metálico na boca. Devido à sua maior afinidade e, conseqüentemente, potência, estima-se que a escetamina esteja associada a efeitos psicomiméticos mais marcados que o enantiómero (R)-cetamina. Porém, levanta a questão da relação segurança vs eficácia do enantiómero R comparativamente com a escetamina, dada menor afinidade para os recetores NMDA deste. Assim, o desenvolvimento de mais estudos comparativos entre ambos os enantiómeros são essenciais para compreender a possibilidade de uma maior aposta no enantiómero R futuramente devido a questões de segurança.⁹⁸

O uso de escetamina em doses superiores à dose terapêutica ou o uso de forma ilícita podem ser associados a uma indução rápida de alterações no estado mental com possibilidade de persistência das mesmas, podem surgir desde estados de euforia, delírios e alucinações até mesmo situações mais graves como psicoses. Portanto, a escetamina apenas é administrada em ambientes controlados, com supervisão de profissionais de saúde e seguida de um período de monitorização de 1h30min a 2h, período na qual há maior probabilidade de surgimento de reações adversas. Porém, é importante referir que a possibilidade de surgimento de alterações no estado mental devido à administração de escetamina varia, para além da dose, com a saúde mental do próprio indivíduo.^{88,98}

Relativamente à possibilidade de dependência de escetamina, em indivíduos que realizam o tratamento com o esquema terapêutico recomendado geralmente não é observada sintomatologia associada a esta problemática. Sintomas de dependência têm maior probabilidade de surgimento quando a escetamina é usada de forma abusiva ou durante longos períodos de tempo, são associados a situações de irritação, fadiga, perda de apetite e ansiedade. A administração de escetamina em indivíduos com histórico de dependências de outras substâncias vulgarmente não é recomendada. Apesar desta suspeita de possibilidade de dependência à escetamina, atualmente ainda não existem estudos suficientes a longo prazo que comprovem esta questão, apenas

suposições. Ainda assim, os utentes que iniciam tratamento com escetamina devem ser monitorizados quanto a sinais de dependência durante e após o fim do tratamento.^{88,98}

4. O uso da Escetamina no tratamento de Transtorno Depressivo Maior

A Escetamina está aprovada para o tratamento em TDM resistente ao tratamento ou em situações de emergência psiquiátrica devido à sua rápida ação. Inúmeras são as opções terapêuticas disponíveis para o tratamento da depressão, porém a falta de eficácia frequentemente associada compromete o sucesso da remissão. Assim sendo, para melhor compreender quando se deve recorrer à Escetamina como opção de tratamento é importante aprofundar em que contexto surge o TDM resistente ao tratamento.

4.1. Transtorno Depressivo Maior resistente ao Tratamento

Estima-se que mais de $\frac{1}{3}$ dos indivíduos com TDM não atinjam a remissão da sintomatologia mesmo após diferentes tentativas de tratamento.⁷⁶ Uma nova alternativa terapêutica deve ser considerada a partir do momento que surge ineficácia ou intolerabilidade a um determinado tratamento ou em situações de apenas respostas agudas com subseqüentes recaídas durante o próprio tratamento. Apesar de não existir uma definição universalmente unânime, considera-se a presença de uma depressão resistente ao tratamento quando há falha em pelo menos 2 tratamentos diferentes com antidepressivos.

Como mencionado no ponto 2.3, existem diferentes opções de tratamento: farmacológico, psicológico e/ou neuroestimulante, porém não existem evidências suficientes que recomendem um tratamento em detrimento de outro, principalmente em situações frequentes de insucesso da terapia. Assim sendo, existem inúmeras opções terapêuticas passíveis de serem adotadas sem uma “linha condutora”, o que dificulta a decisão relativamente à qual direção seguir e envolve o dispêndio de tempo e diversos recursos económicos. Portanto, o sucesso na escolha de um tratamento de uma situação de TDM resistente envolve a colaboração do utente com o profissional de saúde, uma avaliação das terapias previamente adotadas e a definição dos seguintes objetivos terapêuticos:

- procura do controlo ideal da sintomatologia;
- redução dos riscos e impacto de recaídas;
- otimização da função psicossocial.^{99,100}

Posto isto, a introdução no mercado da Escetamina é uma mais valia dado o seu mecanismo de ação diferencial dos antidepressivos convencionais, mas também dada a sua indicação terapêutica específica para TDM resistente ao tratamento, o que permite, de certa forma, fornecer uma direção a seguir na presença desta situação.

4.2. A eficácia da Escetamina no TDM

Dada a relevância da Escetamina como possível opção terapêutica, torna-se fulcral perceber quais os níveis de eficácia que esta de facto apresenta. Assim sendo, apesar da aprovação ainda recente no mercado, neste ponto pretende-se avaliar os resultados obtidos em alguns estudos científicos e meta-análises elaborados com o intuito de investigar o sucesso ou não da terapia com escetamina de diferentes parâmetros relacionados com a patologia.

Na avaliação da eficácia de um antidepressivo é frequente recorrer à Escala de Avaliação da Depressão Montgomery-Asberg (EADMA) para classificar a gravidade da sintomatologia depressiva quantitativamente, assim sendo, quanto maior o score apresentado maior a severidade da depressão. EADMA funciona simultaneamente como uma forma de monitorização da progressão da patologia bem como de eficácia de uma determinada terapia farmacológica antidepressiva.¹⁰¹

- Efeito da Escetamina a curto-prazo

Numa revisão sistemática, pretendeu-se avaliar os resultados de estudos randomizados relativamente ao uso da Escetamina num período de 4 semanas com administração da mesma 2 vezes por semana, em combinação com um antidepressivo oral, comparativamente com um grupo controlo (placebo).

Relativamente à redução do score EADMA, foram incluídos 3 estudos com um total de 681 pacientes e verificou-se uma redução de score de 4,09 comparativamente com o grupo placebo, demonstrando um resultado positivo associado à toma da escetamina.

Relativamente à possibilidade de remissão, foram incluídos 3 estudos com cerca de 703 pacientes, na qual se averiguou que os indivíduos do grupo de estudo apresentaram valores cerca de 10% superiores de remissão comparativamente com o grupo placebo. Todos os pacientes apresentavam um score EADMA inicial ≥ 28 e a remissão foi considerada quando o score atingiu valores ≤ 12 .¹⁰²

- Efeito da Escetamina a longo prazo

O estudo SUSTAIN-2 é um estudo randomizado de fase III multicentral que contou com 802 indivíduos com TDM resistente ao tratamento. A escetamina foi administrada em diferentes dosagens (28, 56 e 84 mg) através da via nasal e em combinação com um antidepressivo oral 2 vezes por semana nas primeiras 4 semanas e, posteriormente, semanalmente ou quinzenalmente perfazendo um período de monitorização de 48 semanas. Neste período verificou-se uma redução do score EADMA na fase de indução e um mantimento da mesma na fase de manutenção.^{103,104}

- Efeito da Escetamina na prevenção de recorrência de episódios depressivos

SUSTAIN-1 é um estudo randomizado de fase 3 desenvolvido com o intuito de monitorizar os efeitos demonstrados após o retiro controlado de escetamina em uso concomitante com um antidepressivo oral após o atingimento da remissão. O grupo controlo apenas prosseguiu a terapia com antidepressivo oral e um spray nasal placebo e o grupo de estudo prosseguiu com o antidepressivo oral e o spray da escetamina como forma de manutenção. 297 indivíduos foram incluídos neste estudo e foram monitorizados 16 semanas após o atingimento da remissão. Verificou-se então que o risco de recaída diminui em 51-70% em indivíduos que prosseguiram com a escetamina em fase de manutenção comparativamente com o grupo controlo.^{103,105}

- Efeito da Escetamina na redução do risco de suicídio

O suicídio e pensamentos suicidas são altamente associados ao TDM, o que torna a patologia ainda mais severa e torna a necessidade de tratamento eficaz ainda maior devido ao risco iminente. Posto isto, foram desenvolvidos 2 estudos ASPIRE de fase III para averiguar o efeito da escetamina neste parâmetro.

No estudo duplamente-cego ASPIRE I randomizado avaliou-se o efeito da escetamina em 226 pacientes com TDM e intenções suicidas. O spray nasal foi administrado 2 vezes por semanas durante 4 semanas, para além do uso concomitante de antidepressivo oral e, em casos necessários, hospitalização. Após a 1ª dose, verificaram-se melhorias na sintomatologia depressiva mas não se determinou diferenças relativamente ao risco de suicídio entre o grupo controlo e o grupo de estudo.^{103,106}

ASPIRE-II é igualmente um estudo duplamente-cego que contou com 230 pacientes com TDM e pensamentos suicidas. Após a administração de escetamina 2x por semana durante 4 semanas, em combinação com o antidepressivo oral, verificou-se melhorias nas primeiras 24h após a administração e melhorias do score EADMA de ambos os grupos.^{103,107}

Assim sendo, em ambos os estudos verificaram-se melhorias relativas no risco de suicídio, essencialmente nas primeiras 24h após a administração, porém não foram determinadas diferenças significativas entre o grupo de estudo e o grupo placebo, o que não permite a conclusão de um efeito positivo da escetamina nesta problemática.

5. Conclusão

A Depressão é uma patologia cada vez mais atual e o Transtorno Depressivo Maior (TDM) que dela deriva é uma síndrome que afeta extremamente a qualidade de vida dos indivíduos, podendo ser mesmo um risco para a própria devido às altas taxas de suicídio associadas. Atualmente, o arsenal terapêutico para este transtorno é muito vasto e diferentes opções podem ser tidas em conta a nível farmacológico, psicoterapêutico, neuroestimulante e até mesmo mudanças no próprio estilo de vida. Apesar desta disponibilidade de estratégias, não existem atualmente guidelines unânimes relativamente à “ordem” de atuação e quais os passos a adotar na gestão do Transtorno Depressivo Maior.

A escetamina é uma recente opção terapêutica introduzida no mercado. É o enantiómero S da cetamina e está indicada para o tratamento de TDM resistente ao tratamento devido ao seu mecanismo de ação aparentemente distinto de antidepressivos convencionais e para emergências psiquiátricas devido ao seu início de ação rápido. Apesar do seu mecanismo de ação não ser completamente conhecido, estima-se que a sua ação antidepressiva se deva ao bloqueio dos recetores NMDA nos neurónios glutamatérgicos e de mecanismos colaterais associados a este antagonismo inicial. É importante ainda referir que esta teoria de mecanismo ação é referente aos bloqueadores glutamatérgicos na generalidade, dado que ainda não foram elaborados estudos suficientes para compreender as diferenças na ação da escetamina comparativamente com a cetamina e o enantiómero R. Assim sendo, um maior investimento em estudos relativos a esta temática seria fundamental para compreender não só a ação da escetamina mas também o potencial do seu enantiómero R.

O TDM resistente ao tratamento é uma realidade muito atual e a não existência de um plano de atuação relativamente a esta problemática, dificulta ainda mais a sua resolução. Assim sendo, a introdução da

Escetamina no mercado como uma “primeira-linha” de atuação em TDM resistente ao tratamento fornece uma nova esperança e opção no tratamento desta problemática. Alguns estudos já foram realizados relativamente à eficácia da escetamina e, na sua maioria, demonstraram um parecer positivo no seu uso, porém ainda há necessidade de um maior investimento e com uma maior amostra de indivíduos para de facto se poder retirar conclusões mais concretas.

Dado o seu potencial enquanto fármaco recentemente introduzido no mercado e a sua indicação para uma patologia cada vez mais prevalente, a Escetamina deve ser foco de atenção por parte dos profissionais de saúde, nomeadamente o Farmacêutico, uma vez que ainda há diversas temáticas a estudar e a desenvolver que poderão influenciar as abordagens futuras relativamente ao tratamento do Transtorno Depressivo Maior.

Conclusão global

Durante o período do Estágio Curricular, tive a oportunidade de presenciar a realidade da profissão farmacêutica em duas áreas de saída com bastante relevo: Farmácia Hospitalar e Farmácia Comunitária.

Através do Programa Erasmus+, adquiri novas perspetivas relativamente a um sistema de saúde diferente, o seu funcionamento e de que forma o Farmacêutico exerce o seu papel dentro dessa estrutura, mais especificamente a nível hospitalar. No Ospedale Mauriziano Umberto I, a organização multi-departamental da Farmácia Hospitalar permitiu-me compreender a imprescindibilidade da intervenção farmacêutica nos diferentes setores de atividade, a valorização da opinião do Farmacêutico e, consequentemente, a sua inclusão vital nas diferentes equipas multidisciplinares. Simultaneamente, adquiri novos conhecimentos relativamente a temas mais específicos de contexto hospitalar e tive a hipótese de dar o meu próprio *input* através da resolução de certas questões e desafios que me foram colocados pela equipa, contribuindo assim para as minhas capacidades de pesquisa e *problema solving*.

Relativamente ao segundo período do meu estágio, na Farmácia de Santa Catarina experienciei o dia-a-dia de uma farmácia com um público-alvo ligeiramente atípico dada a sua localização central na cidade do Porto. A presença de uma massa turística tão significativa permitiu-me, para além de praticar as minhas capacidades linguísticas, aprofundar os meus conhecimentos sobretudo em medicamentos não sujeitos a receita médica e Cosmetologia. No entanto, dados os seus longos anos de história, Farmácia de Santa Catarina conta também com um conjunto de clientes habituais na qual foi notória a proximidade com o Farmacêutico, a confiança que lhe é depositada e a qualidade do atendimento que é fornecida. Assim, através deste estágio consegui observar e presenciar os diferentes espectros de utentes que necessitam de aconselhamento na Farmácia Comunitária e como proceder em cada situação. Para além disso, a Farmácia conta ainda com um Laboratório de Manipulados, na qual tive a oportunidade de realizar parte do estágio e desenvolver as minhas capacidades em Farmácia de Oficina e Magistral, o que considero uma mais-valia para a minha formação.

Assim sendo, a realização destes 6 meses de estágio permitiu-me, essencialmente, estabelecer um contacto direto com o valor, poder de atuação e a versatilidade do Farmacêutico em diferentes ambientes. Consequentemente, esta experiência fez-me compreender, de forma mais acentuada, a relevância e a necessidade de valorização da profissão farmacêutica dado o seu extenso papel de intervenção, mas também o potencial que apresenta enquanto profissional de saúde.

Bibliografia

- [1] Torino, A.O.O.M. di (n.d.). *A. O. Ordine Mauriziano di Torino*. [online] www.mauriziano.it. Disponível em: <https://www.mauriziano.it/azienda-ospedaliera/dipartimenti-clinici>. [Consultado Março 2023].
- [2] www.scr.piemonte.it. (n.d.). *Chi siamo | SCR Piemonte*. [online] Disponível em: <https://www.scr.piemonte.it/index.php/it/chi-siamo>. [Consultado Abril 2023].
- [3] LE GARE PER L'ACQUISTO DEI FARMACI 3. (n.d.). Disponível em: <http://www.sicseditore.it/wp-content/uploads/2019/01/03-Quaderno-Gare-Farmaci-ok.pdf> [Consultado Abril 2023].
- [4] Instituto Grifols, S.A., Espanha (2017). *Flebogamma – Resumo das Características do Medicamento*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/flebogamma-dif-epar-product-information_en.pdf. [Consultado Abril 2023]
- [5] CSL Behring GmbH, Alemanha (2017). *Privigen - Resumo das Características do Medicamento*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/privigen-epar-product-information_en.pdf. [Consultado Abril 2023]
- [6] Zlatkus, A., Bixby, T. and Goyal, K. (2020). Considerations for the US health-system pharmacist in a world of biosimilars. *Drugs in Context*, 9, pp.1–7. doi:<https://doi.org/10.7573/dic.2019-12-1>.
- [7] Edwards, C.J. and Bellinvia, S. (2020). Biosimilars. *Lupus*, 29(6), pp.525–532. doi:<https://doi.org/10.1177/0961203320910797>.
- [8] Mysler, E., Azevedo, V.F., Danese, S., Alvarez, D., Iikuni, N., Ingram, B., Mueller, M. and Peyrin-Biroulet, L. (2021). Biosimilar-to-Biosimilar Switching: What is the Rationale and Current Experience? *Drugs*, 81(16), pp.1859–1879. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01610-1>.
- [9] Araújo, F.C., Gonçalves, J. and Fonseca, J.E. (2019). Biosimilars in rheumatology. *Pharmacological Research*, [online] 149, p.104467. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104467>.
- [10] Pouillon, L., Socha, M., Demore, B., Thilly, N., Abitbol, V., Danese, S. and Peyrin-Biroulet, L. (2018). The nocebo effect: a clinical challenge in the era of biosimilars. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14(9), pp.739–749. doi:<https://doi.org/10.1080/1744666x.2018.1512406>.
- [11] Di Giuseppe, D., Lindstrom, U., Bower, H., Delcoigne, B., Frisell, T., Chatzidionysiou, K., Sjöwall, C., Lindqvist, E. and Askling, J. (2021). Comparison of treatment retention of originator vs biosimilar products in clinical rheumatology practice in Sweden. *Rheumatology*, [online] 61(9), pp.3596–3605. doi:<https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab933>.
- [12] Levivien, C., Bottois, C., López Medina, C., Dumas, S., Hubert, J., Belo, S., Roux, C., Conort, O. and Dougados, M. (2022). Impact of a clinical pharmacist in a multidisciplinary consultation on the switch to a biosimilar for inflammatory rheumatic diseases. *Joint Bone Spine*, [online] 89(3), p.105322. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105322>.
- [13] Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Irlanda (2012). *Abatacept – Resumo das Características do Produto*. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/orencia-epar-product-information_en.pdf. [Consultado Abril 2023]
- [14] Blair, H.A. and Deeks, E.D. (2017). Abatacept: A Review in Rheumatoid Arthritis. *Drugs*, 77(11), pp.1221–1233. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-017-0775-4>.

- [15] Favalli, E.G., Biggioggero, M., Crotti, C., Becciolini, A., Raimondo, M.G. and Meroni, P.L. (2018). Sex and Management of Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*, 56(3), pp.333–345. doi:<https://doi.org/10.1007/s12016-018-8672-5>.
- [16] Scherer, H.U., Häupl, T. and Burmester, G.R. (2020). The Etiology of Rheumatoid Arthritis. *Journal of Autoimmunity*, [online] 110(110), p.102400. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102400>.
- [17] Lin, Y.-J., Anzaghe, M. and Schülke, S. (2020). Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*, [online] 9(4), p.880. doi:<https://doi.org/10.3390/cells9040880>.
- [18] Smolen, J.S., Landewé, R.B.M., Bergstra, S.A., Kerschbaumer, A., Sepriano, A., Aletaha, D., Caporali, R., Edwards, C.J., Hyrich, K.L., Pope, J.E., Souza, S. de, Stamm, T.A., Takeuchi, T., Verschueren, P., Winthrop, K.L., Balsa, A., Bathon, J.M., Buch, M.H., Burmester, G.R. and Buttgerit, F. (2023). EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, [online] 82(1), pp.3–18. doi:<https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
- [19] Infarmed, I.P. Medicamentos manipulados. [online] Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados>.
- [20] Clark, R. and Johnson, R. (2018). Malabsorption Syndromes. *The Nursing Clinics of North America*, [online] 53(3), pp.361–374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2018.05.001>.
- [21] Montoro-Huguet, M.A., Belloc, B. and Domínguez-Cajal, M. (2021). Small and Large Intestine (I): Malabsorption of Nutrients. *Nutrients*, [online] 13(4). doi: <https://doi.org/10.3390/nu13041254>.
- [22] Malik, Z. (2023). *Visão geral da má absorção*. [online] Manuais MSD edição para profissionais. Disponível em : <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional> [Consultado Junho 2023].
- [23] Stevens, S.L. (2021). Fat-Soluble Vitamins. *The Nursing Clinics of North America*, [online] 56(1), pp.33–45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.10.003>.
- [24] *Farmacopeia portuguesa 9 : edição oficial* / Infarmed. - 9ª ed. - Lisboa : Infarmed, [Consultado Junho 2023]
- [25] Alves, A. C., Morgado, R., & Prista, L. (2003). *Tecnologia Farmacêutica*. (F. C. Gulbenkian, Ed.).
- [26] Barbosa, C. M. (2005). *Formulário Galénico Português* [Consultado Junho 2023]
- [27] Townsend, N., Kazakiewicz, D., Lucy Wright, F., Timmis, A., Huculeci, R., Torbica, A., Gale, C.P., Achenbach, S., Weidinger, F. and Vardas, P. (2021). Epidemiology of cardiovascular disease in Europe. *Nature Reviews Cardiology*, 19. doi:<https://doi.org/10.1038/s41569-021-00607-3>.
- [28] Luo, D., Cheng, Y., Zhang, H., Ba, M., Chen, P., Li, H., Chen, K., Sha, W., Zhang, C. and Chen, H. (2020). Association between high blood pressure and long term cardiovascular events in young adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 370, p.m3222. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.m3222>.
- [29] Ciumărnean, L., Milaciu, M.V., Negrean, V., Orășan, O.H., Vesa, S.C., Sălăgean, O., Iluț, S. and Vlaicu, S.I. (2021). Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the Elderly. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), p.207. doi:<https://doi.org/10.3390/ijerph19010207>.
- [30] Arnett, D.K., Blumenthal, R.S., Albert, M.A., Buroker, A.B., Goldberger, Z.D., Hahn, E.J., Himmelfarb, C.D., Khera, A., Lloyd-Jones, D., McEvoy, J.W., Michos, E.D., Miedema, M.D., Muñoz, D., Smith, S.C.,

- Virani, S.S., Williams, K.A., Yeboah, J. and Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation*, [online] 140(11). doi:<https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000678>.
- [31] Flack, J.M. and Adekola, B. (2020). Blood pressure and the new ACC/AHA hypertension guidelines. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30(3), pp.160–164. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.05.003>.
- [32] Cosentino, F., Grant, P.J., Aboyans, V., Bailey, C.J., Ceriello, A., Delgado, V., Federici, M., Filippatos, G., Grobbee, D.E., Hansen, T.B., Huikuri, H.V., Johansson, I., Jüni, P., Lettino, M., Marx, N., Mellbin, L.G., Östgren, C.J., Rocca, B., Roffi, M. and Sattar, N. (2019). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*, 41(2). doi:<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- [33] Riley, L. (2022). *Mean Fasting Blood Glucose*. [online] World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/2380>.
- [34] Mach, F., Baigent, C., Catapano, A.L., Koskinas, K.C., Casula, M., Badimon, L., Chapman, M.J., De Backer, G.G., Delgado, V., Ference, B.A., Graham, I.M., Halliday, A., Landmesser, U., Mihaylova, B., Pedersen, T.R., Riccardi, G., Richter, D.J., Sabatine, M.S., Taskinen, M.-R. and Tokgozoglu, L. (2019). 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*, 290, pp.140–205. doi:<https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>.
- [35] Weir, C.B. and Jan, A. (2021). *BMI Classification Percentile And Cut Off Points*. [online] PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31082114/>.
- [36] Direção Geral da Saúde “Abordagem terapêutica das dislipidemias no adulto”. Atualizado em 2017.
- [37] Rahman, M. and Nguyen, H. (2020). *Valproic Acid (Divalproex Sodium)*. [online] PubMed. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>.
- [38] Tecnifar, Indústria Técnica Farmacêutica S.A., Portugal (2023). *Diplexil-R*, Resumo das Características do Medicamento [Consultado Julho 2023]
- [39] Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Germany (2022). *Rivotril*, Resumo das Características do Medicamento [Consultado Julho 2023]
- [40] BLUEMED Unipessoal LDA, Portugal (2020). *Ainim*, Resumo das Características do Medicamento [Consultado Julho 2023]
- [41] Drugs.com. (n.d.). Clonazepam Interactions Checker. [online] Disponível em: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=703-0.
- [42] Willett, W.C. and Ludwig, D.S. (2020). Milk and Health. *New England Journal of Medicine*, 382(7), pp.644–654. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmra1903547>.
- [43] Shi, C., Zhao, H., Fang, Y., Shen, L. and Zhao, L. (2023). Lactose in tablets: Functionality, critical material attributes, applications, modifications and co-processed excipients. *Drug Discovery Today*, [online] 28(9), p.103696. doi:<https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103696>.
- [44] Catanzaro, R., Sciuto, M. and Marotta, F. (2021). Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutrition Research*, 89. doi:<https://doi.org/10.1016/j.nutres.2021.02.003>.
- [45] Dominici, S., Marescotti, F., Sanmartin, C., Macaluso, M., Taglieri, I., Venturi, F., Zinnai, A. and Facioni, M.S. (2022). Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in

- Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. *Foods*, [online] 11(10), p.1486. doi:<https://doi.org/10.3390/foods11101486>.
- [46] Holesh, J.E. and Martin, A. (2019). Physiology, Carbohydrates. [online] Nih.gov. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459280/>.
- [47] Di Costanzo, M. and Berni Canani, R. (2018). Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 73(Suppl. 4), pp.30–37. doi:<https://doi.org/10.1159/000493669>.
- [48] Anguita-Ruiz, A., Aguilera, C.M. and Gil, Á. (2020). Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*, [online] 12(9). doi:<https://doi.org/10.3390/nu12092689>.
- [49] Usai-Satta, P., Lai, M. and Oppia, F. (2022). Lactose Malabsorption and Presumed Related Disorders: A Review of Current Evidence. *Nutrients*, 14(3), p.584. doi:<https://doi.org/10.3390/nu14030584>.
- [50] Malik, Z. (2023). *Intolerância a carboidratos*. [online] Manuais MSD edição para profissionais. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/s%C3%ADndromes-de-m%C3%A1-absor%C3%A7%C3%A3o/intoler%C3%A2ncia-a-carboidratos?query=intoler%C3%A2ncia%20%C3%A0%20lactose> [Consultado Julho 2023].
- [51] Deng, Y., Misselwitz, B., Dai, N. and Fox, M. (2015). Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*, [online] 7(9), pp.8020–8035. doi:<https://doi.org/10.3390/nu7095380>.
- [52] Malik, T.F. and Panuganti, K.K. (2019). Lactose Intolerance. [online] Nih.gov. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>.
- [53] Kiranmayi, Dr.P., Krishna, Dr.Y.R. and Geetanjali, Dr.M.P. (2020). Prevalence of Lactose Intolerance in Healthy Medical Students. *Scholars Journal of Applied Medical Sciences*, 08(02), pp.363–370. doi:<https://doi.org/10.36347/sjams.2020.v08i02.001>.
- [54] Amiri, M., Diekmann, L., von Köckritz-Blickwede, M. and Naim, H.Y. (2015). The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients*, [online] 7(9), pp.7209–7230. doi:<https://doi.org/10.3390/nu7095332>.
- [55] Healthline. (2022). Milk Allergy vs. Lactose Intolerance: Definitions, Symptoms, Diagnosis. [online] Available at: <https://www.healthline.com/nutrition/dairy-allergy-vs-lactose-intolerance#dairy-allergy> [Consultado Julho 2023].
- [56] Manuyakorn, W. and Tanpowpong, P. (2018). Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatrics and International Child Health*, 39(1), pp.32–40. doi:<https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1490099>.
- [57] Gargano, D., Appanna, R., Santonicola, A., De Bartolomeis, F., Stellato, C., Cianferoni, A., Casolaro, V. and Iovino, P. (2021). Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients*, 13(5), p.1638. doi:<https://doi.org/10.3390/nu13051638>.
- [58] Usai-Satta, P., Oppia, F., Lai, M. and Cabras, F. (2021). Hydrogen Breath Tests: Are They Really Useful in the Nutritional Management of Digestive Disease? *Nutrients*, 13(3), p.974. doi:<https://doi.org/10.3390/nu13030974>.

- [59] Forsgård, R.A. (2019). Lactose digestion in humans: intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable. *The American Journal of Clinical Nutrition*, [online] 110(2), pp.273–279. doi:<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz104>.
- [60] Toca, M. D. C., Fernández, A., Orsi, M., Tabacco, O., & Vinderola, G. (2022) Lactose intolerance: myths and facts. An update. *Archivos Argentinos de Pediatría*, [online] 120(1). doi:<https://doi.org/10.5546/aap.2022.eng.59>.
- [61] Kuchay, R.A.H. (2020). New insights into the molecular basis of lactase non-persistence/persistence: a brief review. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14(1), pp.1–7. doi:<https://doi.org/10.5582/ddt.2019.01079>.
- [62] Ségurel, L. and Bon, C. (2017). On the Evolution of Lactase Persistence in Humans. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 18(1), pp.297–319. doi:<https://doi.org/10.1146/annurev-genom-091416-035340>.
- [63] Labrie, V., Buske, O.J., Oh, E., Jeremian, R., Ptak, C., Gasiūnas, G., Maleckas, A., Petereit, R., Žvirbliene, A., Adamonis, K., Kriukienė, E., Koncėvičius, K., Gordevičius, J., Nair, A., Zhang, A., Ebrahimi, S., Oh, G., Šikšnys, V., Kupčinskas, L. and Brudno, M. (2016). Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging. *Nature Structural & Molecular Biology*, [online] 23(6), pp.566–573. doi:<https://doi.org/10.1038/nsmb.3227>.
- [64] medlineplus.gov. (n.d.). *MCM6 gene: MedlinePlus Genetics*. [online] Disponível em: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/mcm6/#conditions>.
- [65] Li, A., Zheng, J., Han, X., Yang, S., Cheng, S., Zhao, J., Zhou, W. and Lu, Y. (2023). Advances in Low-Lactose/Lactose-Free Dairy Products and Their Production. [online] 12(13), pp.2553–2553. doi:<https://doi.org/10.3390/foods12132553>.
- [66] Porzi, M., Burton-Pimentel, K.J., Walther, B. and Vergères, G. (2021). Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients*, 13(5), p.1503. doi:<https://doi.org/10.3390/nu13051503>.
- [67] Ahn, S.-I., Kim, M.S., Park, D.G., Han, B.K. and Kim, Y.J. (2023). Effects of probiotics administration on lactose intolerance in adulthood: A meta-analysis. *Journal of Dairy Science*, [online] 106(7), pp.4489–4501. doi:<https://doi.org/10.3168/jds.2022-22762>.
- [68] Ibrahim, S.A., Gyawali, R., Awaisheh, S.S., Ayivi, R.D., Silva, R.C., Subedi, K., Aljaloud, S.O., Anusha Siddiqui, S. and Krastanov, A. (2021). Fermented foods and probiotics: An approach to lactose intolerance. *Journal of Dairy Research*, 88(3), pp.357–365. doi:<https://doi.org/10.1017/s0022029921000625>.
- [69] Harvard School of Public Health (2020). Calcium. [online] The Nutrition Source. Available at: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/calcium/>.
- [70] Tf, M. and Kk, P. (2020). *Lactose Intolerance*. [online] PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335318/>.
- [71] Jansson-Knodell, C.L., Krajicek, E.J., Savaiano, D.A. and Shin, A.S. (2020). Lactose Intolerance. *Mayo Clinic Proceedings*, 95(7), pp.1499–1505. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.036>.
- [72] Regulamento (UE) N. o 609/2013 do Parlamento Europeu e do Conselho, relativo aos alimentos para lactentes e crianças pequenas, aos alimentos destinados a fins medicinais específicos e aos substitutos integrais da dieta para controlo do peso e que revoga a Diretiva 92/52/CEE do Conselho, as Diretivas 96/8/CE, 1999/21/CE, 2006/125/CE e 2006/141/CE da Comissão, a Diretiva 2009/39/CE do Parlamento Europeu e do

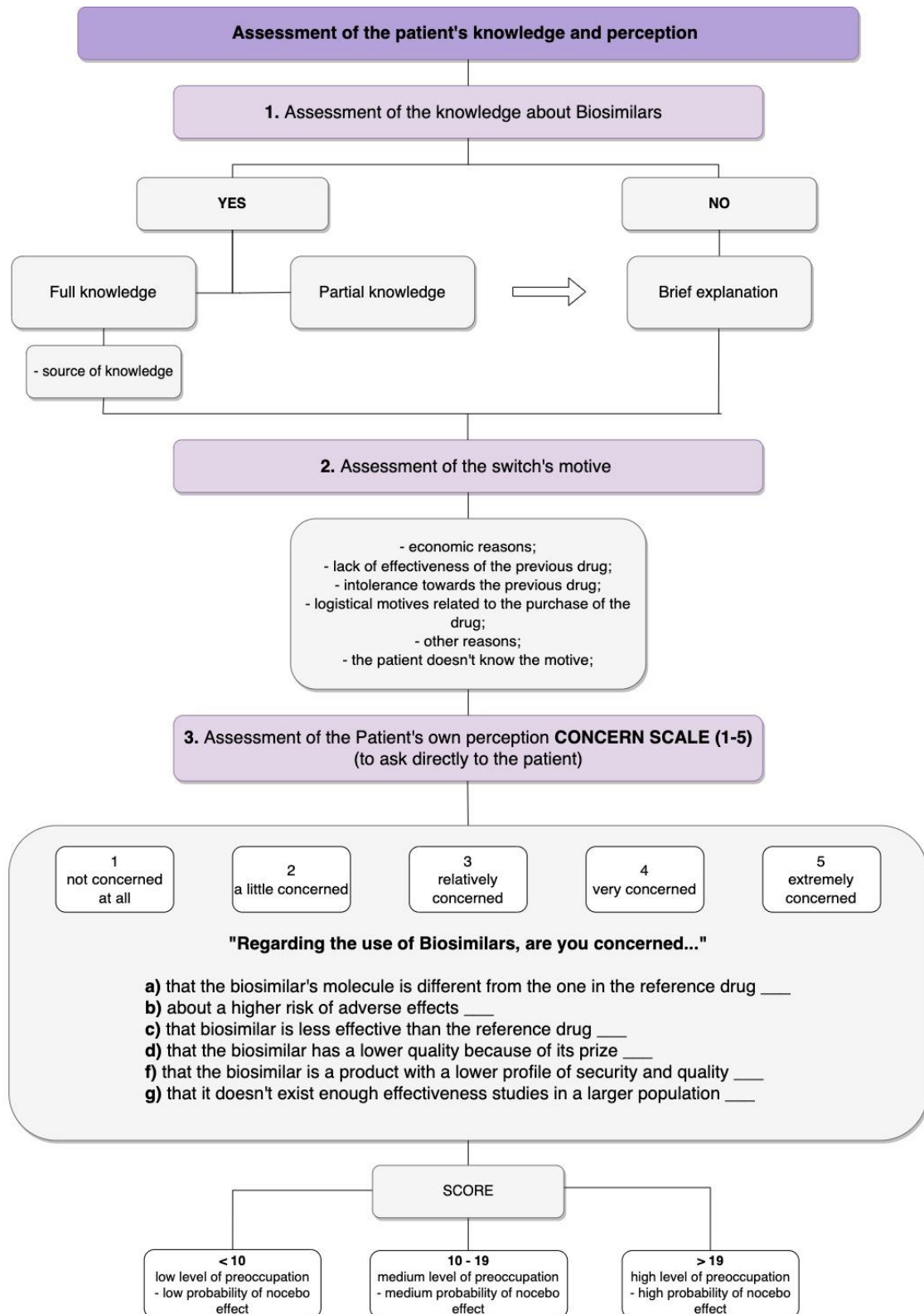
- Conselho e os Regulamentos (CE) n.º 41/2009 e (CE) n.º 953/2009 da Comissão. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0609&from=SL> [Consultado Julho 2023].
- [73] Nota Orientadora relativa à menção ao teor de lactose na rotulagem de géneros alimentícios (2016). Disponível em: <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2020/11/Nota-orientadora-da-DGAV-Mencao-teor-de-lactose.pdf> [Consultado Julho 2023]
- [74] Information for the package leaflet regarding lactose used 5 as an excipient in medicinal products for human use (2018). Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-lactose-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf [Consultado Julho 2023]
- [75] US Preventive Services Task Force (2023). Screening for Depression and Suicide Risk in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, [online] 329(23), pp.2057–2067. doi:<https://doi.org/10.1001/jama.2023.9297>.
- [76] Rush, A. J., Sackeim, H. A., Conway, C. R., Bunker, M. T., Hollon, S. D., Demyttenaere, K., Young, A. H., Aaronson, S. T., Dibué, M., Thase, M. E., & McAllister-Williams, R. H. (2022). Clinical research challenges posed by difficult-to-treat depression. *Psychological Medicine*, 52(3), 419–432. <https://doi.org/10.1017/s0033291721004943>
- [77] Bélgica, Janssen-Cilag International NV (2019). Spravato, Resumo das Características do medicamento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spravato-epar-product-information_pt.pdf [Consultado em Julho 2023]
- [78] World Health Organization (2023). Depressive Disorder (Depression). [online] World Health Organisation. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
- [79] American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing.
- [80] Chand, S. and Arif, H. (2022). Depression. [online] PubMed. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430847/>.
- [81] Malhi, G.S., Bell, E., Bassett, D., Boyce, P., Bryant, R., Hazell, P., Hopwood, M., Lyndon, B., Mulder, R., Porter, R., Singh, A.B. and Murray, G. (2020). The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 55(1), pp.7–117. doi:<https://doi.org/10.1177/0004867420979353>.
- [82] Bains, N. and Abdijadid, S. (2021). Major Depressive Disorder. [online] PubMed. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644504/>.
- [83] Arias-De La, J., Phd, T., Ronaldson, A., Health, P., Madrid, S., Arias-De La Torre, J., Vilagut, G., Serrano-Blanco, A., Martín, V., Phd, A., Health, Alonso, J., Nuffield, Peters, M. and Arias-De La Torre, J. (2021). Articles *Lancet Public Health*, [online] 6, pp.729–767. Disponível em: <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2468-2667%2821%2900047-5>.
- [84] Montano, C.B., Jackson, W.C., Vanacore, D. and Weisler, R. (2023). Considerations when selecting an antidepressant: a narrative review for primary care providers treating adults with depression. *Postgraduate Medicine*, pp.1–17. doi:<https://doi.org/10.1080/00325481.2023.2189868>.

- [85] VA/DoD Clinical Practice Guideline for the management of major depressive disorder. Department of Veterans Affairs Department of Defense Qualifying Statements. (n.d.). Disponível em: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/mdd/VADoDMDDCPGFinal508.pdf>.
- [86] Serviço Nacional de Saúde - SNS (2017). Terapia Eletroconvulsiva. [online] Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/12/05/terapia-eletroconvulsiva/> [Consultado em Julho 2023].
- [87] Clinical Review Report: Esketamine Hydrochloride (Spravato): (Janssen Inc.): Indication: Major Depressive Disorder in Adults. (2021). [online] PubMed. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572271/> [Consultado em Julho 2023].
- [88] PubChem (n.d.). Esketamine. [online] pubchem.ncbi.nlm.nih.gov. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Esketamine>.
- [89] Molero, P., Ramos-Quiroga, J.A., Martin-Santos, R., Calvo-Sánchez, E., Gutiérrez-Rojas, L. and Meana, J.J. (2018). Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*, 32(5), pp.411–420. doi:<https://doi.org/10.1007/s40263-018-0519-3>.
- [90] GUIA PRÁTICO DE SPRAVATO Ofereça uma nova esperança aos seus doentes com SPRAVATO®. (n.d.). Disponível em: https://www.janssenmedicalcloud.pt/assets/blt193a365f63e4aaa2/blt6eb105d6ec52af6f/63cfffddce771ad10b0fb526d/Guia_posol%C3%B3gico_Spravato2023.pdf [Consultado em Julho 2023].
- [91] Rapid-acting antidepressants. (2019). *Advances in Pharmacology*, [online] 86, pp.47–96. doi:<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.03.002>.
- [92] Chen, T., Cheng, L., Ma, J., Yuan, J., Pi, C., Xiong, L., Chen, J., Liu, H., Tang, J., Zhong, Y., Zhang, X., Liu, Z., Zuo, Y., Shen, H., Wei, Y. and Zhao, L. (2023). Molecular mechanisms of rapid-acting antidepressants: New perspectives for developing antidepressants. *Pharmacological Research*, [online] 194, p.106837. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106837>.
- [93] Hanson, J.E., Yuan, H., Perszyk, R.E., Banke, T.G., Xing, H., Tsai, M.-C., Menniti, F.S. and Traynelis, S.F. (2023). Therapeutic potential of N-methyl-D-aspartate receptor modulators in psychiatry. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. [online] doi:<https://doi.org/10.1038/s41386-023-01614-3>.
- [94] Candee, R., Wilkenson, R., Schreiber, M. and DeCenzo, M. (2023). The roles of neuroinflammation and glutamatergic excitotoxicity in treatment-resistant depression. *JAAPA*, Published Ahead of Print. doi:<https://doi.org/10.1097/01.jaa.0000921252.57819.4b>.
- [95] Jelen, L.A., Young, A.H. and Stone, J.M. (2021). Ketamine: A tale of two enantiomers. *Journal of Psychopharmacology* (Oxford, England), [online] 35(2), pp.109–123. doi:<https://doi.org/10.1177/0269881120959644>.
- [96] Kim, J., Kim, T.-E., Lee, S.-H. and Koo, J.W. (2023). The Role of Glutamate Underlying Treatment-resistant Depression. *www.cpn.or.kr*, [online] 21(3), pp.429–446. doi:<https://doi.org/10.9758/cpn.22.1034>.
- [97] Stenovec, M., Li, B., Verkhatsky, A. and Zorec, R. (2020). Astrocytes in rapid ketamine antidepressant action. *Neuropharmacology*, 173, p.108158. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2020.108158>.

- [98] Johnston, J.N., Henter, I.D. and Zarate, C.A. (2023). The antidepressant actions of ketamine and its enantiomers. *Pharmacology & Therapeutics*, [online] 246, p.108431. doi:<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108431>.
- [99] McAllister-Williams, R.H., Arango, C., Blier, P., Demyttenaere, K., Falkai, P., Gorwood, P., Hopwood, M., Javed, A., Kasper, S., Malhi, G.S., Soares, J.C., Vieta, E., Young, A.H., Papadopoulos, A. and Rush, A.J. (2020). The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *Journal of Affective Disorders*, [online] 267, pp.264–282. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.023>.
- [100] Voineskos, D., Daskalakis, Z.J. and Blumberger, D.M. (2020). Management of treatment-resistant depression: Challenges and strategies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 16(16), pp.221–234. doi:<https://doi.org/10.2147/ndt.s198774>.
- [101] Quilty, L.C., Robinson, J.J., Rolland, J.-P., Fruyt, F.D., Rouillon, F. and Bagby, R.M. (2013). The structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale over the course of treatment for depression. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 22(3), pp.175–184. doi:<https://doi.org/10.1002/mpr.1388>.
- [102] Floriano, I., Silvino, A. and Bernardo, W.M. (2023). The use of esketamine in the treatment of patients with oral antidepressant-resistant depression: systematic review and meta-analysis. *Revista da Associação Médica Brasileira*, [online] 69(6). doi:<https://doi.org/10.1590/1806-9282.2023d696>.
- [103] Vasiliu, O. (2023). Esketamine for treatment-resistant depression: A review of clinical evidence (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*, 25(3). doi:<https://doi.org/10.3892/etm.2023.11810>.
- [104] Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., Daly, E.J., Lane, R., Lim, P., George, J.E., Morrison, R.L., Sanacora, G., Young, A.H., Kasper, S., Sulaiman, A.H., Li, C.-T., Paik, J.-W., Manji, H., Hough, D., Grunfeld, J., Jeon, H.J., Wilkinson, S.T. and Drevets, W.C. (2020). Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, [online] 81(3). doi:<https://doi.org/10.4088/jcp.19m12891>.
- [105] Daly, E.J., Trivedi, M.H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A.R., Hough, D., Thase, M.E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagioli, A., Cubala, W.J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R.C. and Molero, P. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression. *JAMA Psychiatry*, 76(9). doi:<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189>.
- [106] Fu, D.-J., Ionescu, D.F., Li, X., Lane, R., Lim, P., Sanacora, G., Hough, D., Manji, H., Drevets, W.C. and Canuso, C.M. (2020). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3). doi:<https://doi.org/10.4088/jcp.19m13191>.
- [107] Ionescu, D.F., Fu, D.-J., Qiu, X., Lane, R., Lim, P., Kasper, S., Hough, D., Drevets, W.C., Manji, H. and Canuso, C.M. (2020). Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients with Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation with Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, [online] 24(1). doi:<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa068>.

Anexos

Annex 1 - Assessment of the patient perception regarding the use of Biosimilars



A Intolerância à Lactose

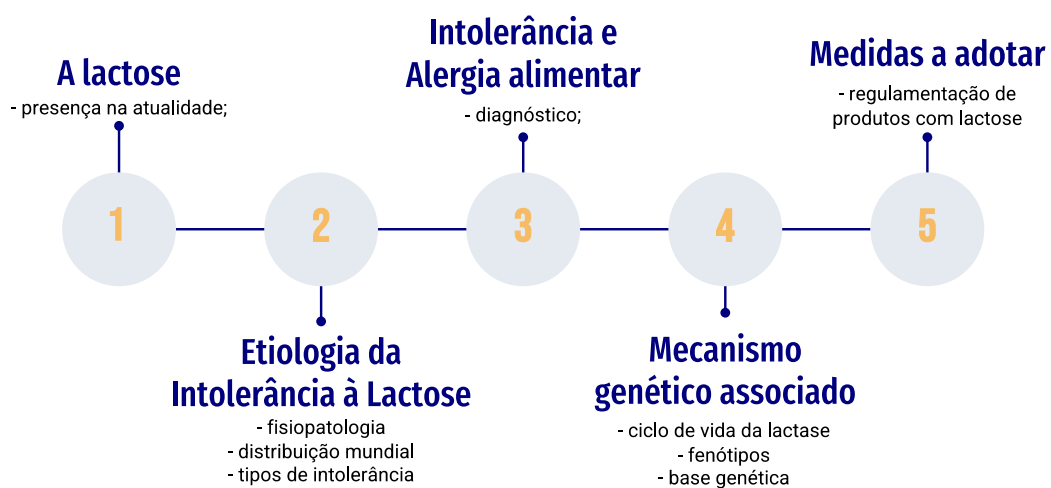
- Etiologia e Mecanismo Genético

Formação no âmbito do Estágio Curricular em Farmácia Comunitária | Ano letivo 2022/2023

Catarina Henriques

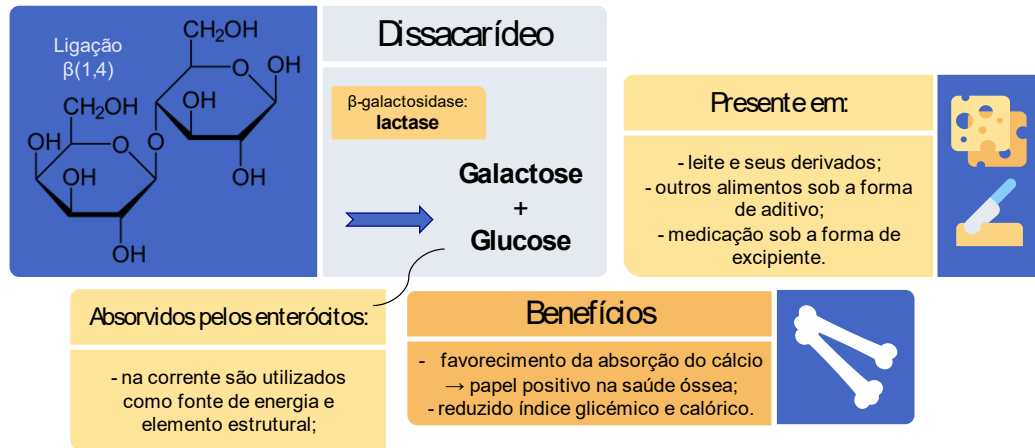


A Intolerância à Lactose



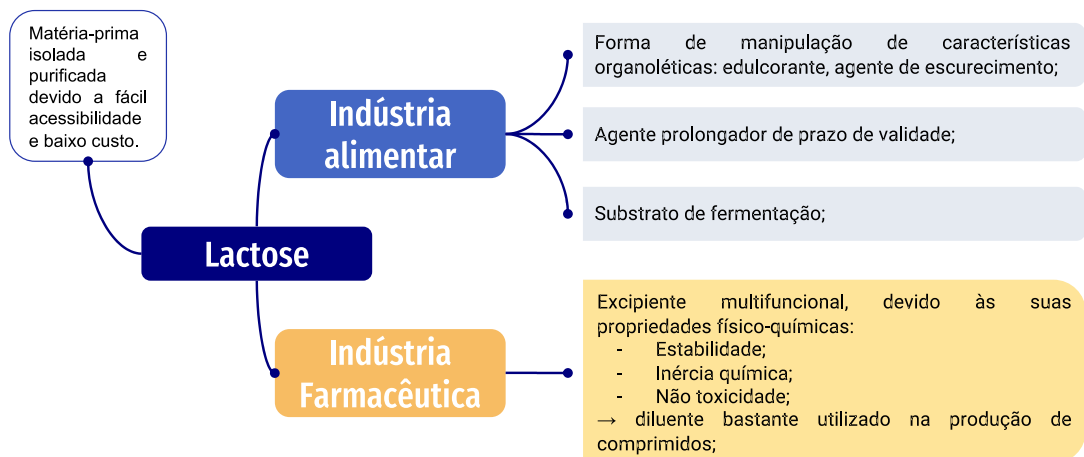
[ab,c]

ALactose



[a]

Presença da Lactose na Indústria



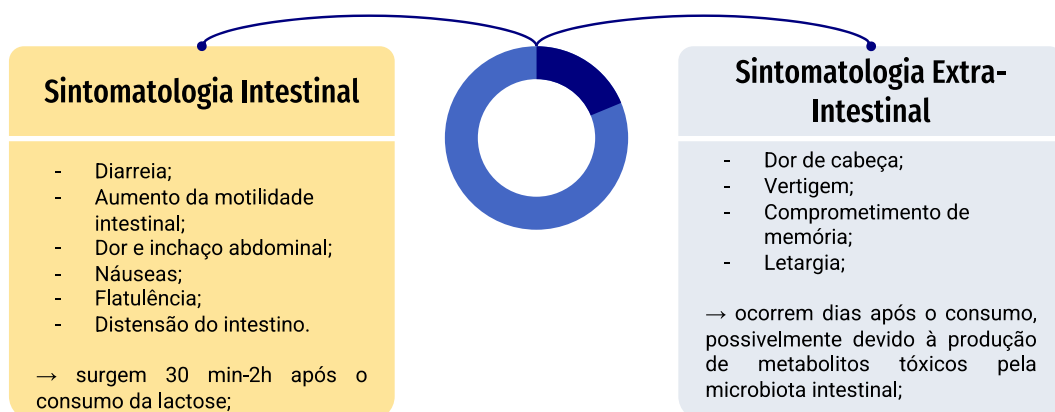
[b,d,e]

Intolerância Alimentar à Lactose



[b]

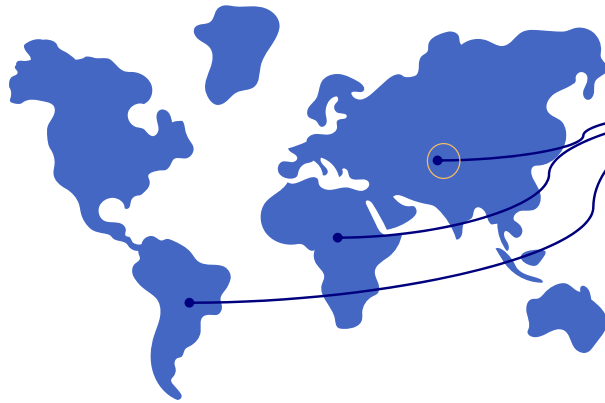
Sintomatologia associada à Intolerância à Lactose:



[b,e]

Distribuição mundial da Intolerância à Lactose

→ influência significativa da posição geográfica e evolução cultural das populações



$\frac{2}{3}$ da população mundial

sofre de hipolactasia, ou seja, atividade enzimática reduzida da lactase.
→ **lactase não persistente**

Ásia, África, América do Sul

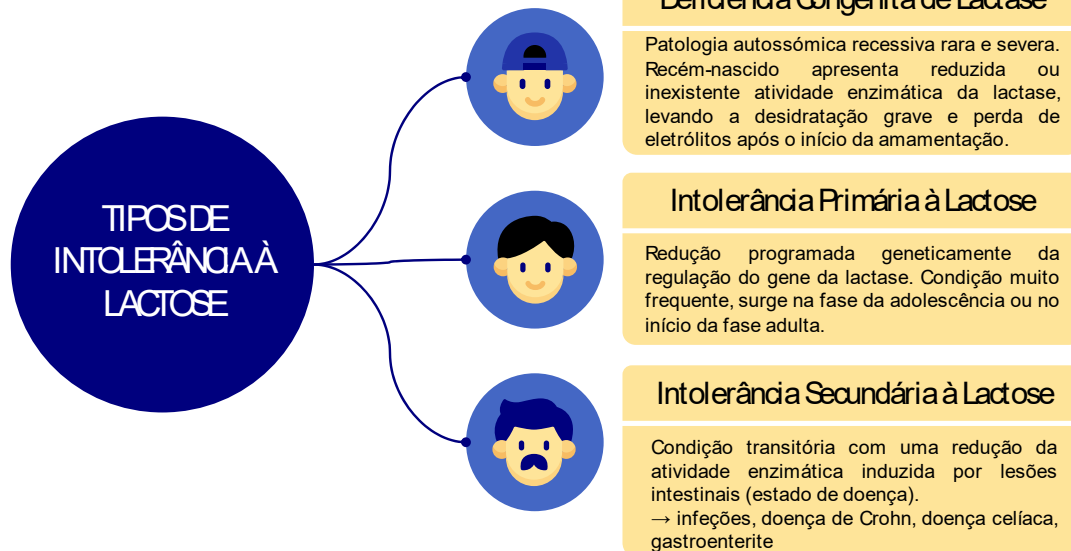
Continentes com maior prevalência, devido a:

- Costumes gastronômicos;
- Condições de precariedade e pobreza extrema;

Grande capacidade de digestão da lactose:

Descendentes de populações com a tradição de domesticação de gado → **lactase persistente**

[b,f]



[b,g,h]

Diferença entre Intolerância à Lactose e Alergia ao Leite

	Intolerância à Lactose	Alergia ao Leite
Mecanismo	Alterações de processos metabólicos, reação não-imune	Reação imunitária específica após exposição ao leite
Faixa etária	Adolescência ou idade adulta	Primeiros anos de vida
Estímulo	Hidrato de carbono: lactose	Proteínas do leite
Dosagem	Sintomatologia é dependente da dose e outros fatores externos, pode apenas surgir na ordem dos gramas	Microgramas ou miligramas são suficientes para estimular reação adversa
Sintomatologia:	Surge horas ou dias após a ingestão	Surge rapidamente após a ingestão (minutos)
- Gastrointestinal	Dor abdominal, diarreia, náuseas, flatulência	Urticária e angioedema da boca/língua, náuseas, cólicas, vômitos, diarreia, sangue nas fezes, malabsorção severa
- Extra-intestinal	Dor de cabeça, vertigens, letargia	Urticária e eczema na pele, sintomas respiratórios (rinorreia, congestão, tosse, aperto no peito), anafilaxia

[g,h]

Intolerância à Lactose

Anamnese nutricional
↓
Testes genéticos, enzimáticos ou respiratórios

Mais frequentes:

→ enzimático: **biópsia** do intestino delgado - mais específico, invasivo;
→ respiratório: medição dos valores de **hidrogénio** e metano expirados durante um período de cerca 3-4h após a ingestão de lactose;



Alergia ao Leite

História clínica detalhada e presença de reações adversas num período próximo à ingestão

↓
Testes cutâneos e de provocação oral

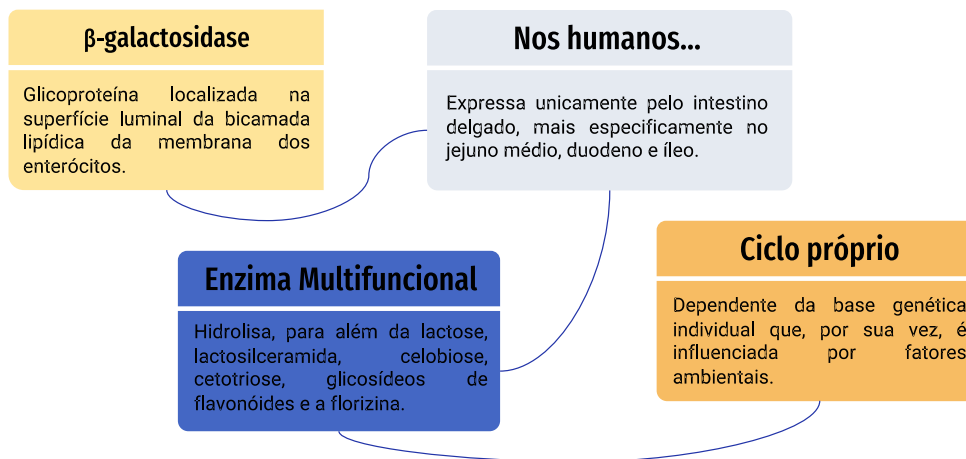
Mais frequentes:

→ alergia mediada por **IgE**: teste por picada ou específico IgE;
→ alergia mediada por **não-IgE**: test de provocação oral - *standart*;

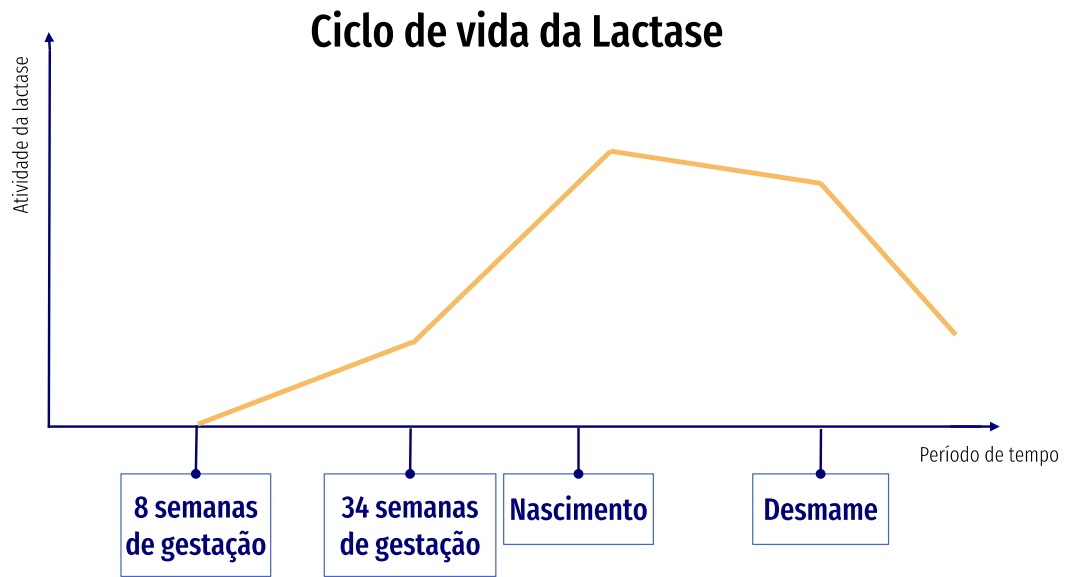
Mecanismo genético propriamente dito

[b,i]

A Lactase

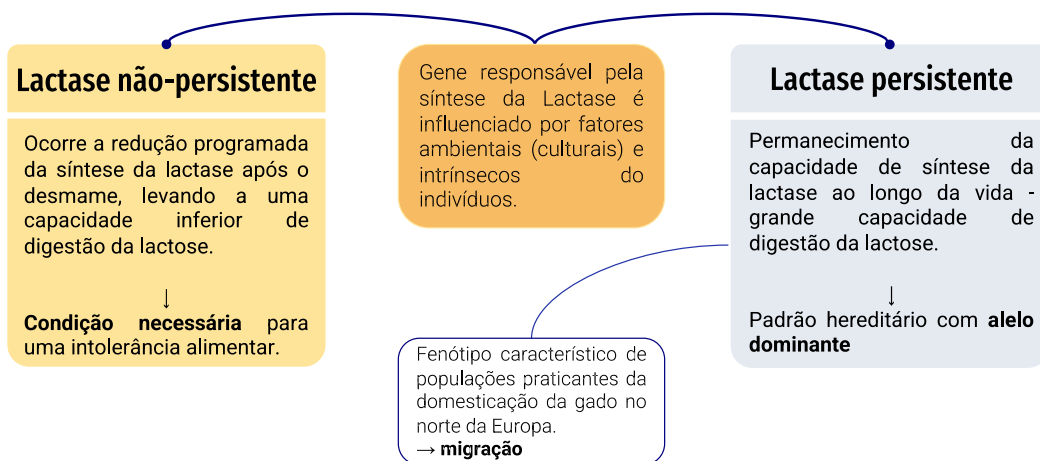


[f]



[b,e,i,j]

Fenótipos relativos à atividade da Lactase



[1]

Possíveis fenómenos evolutivos para o Fenótipo de Lactase persistente:

Acesso “vitalício” ao leite e produção dos seus derivados.

Pastoreio em ambientes áridos, leva a uma maior necessidade de consumo de fontes ricas em HC.

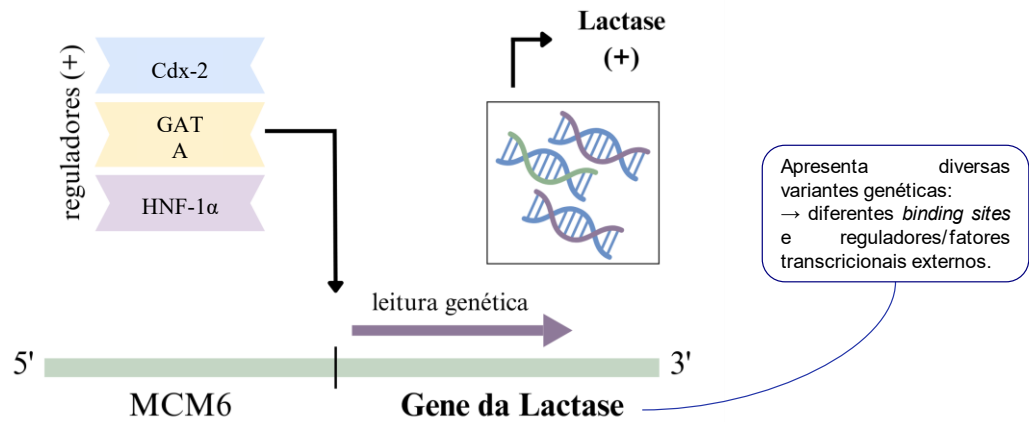
Zonas de alta altitude: há < síntese de vitamina D devido ao clima → papel positivo do leite na absorção do cálcio.

Consumo de leite bovino é associado a maturação reprodutiva e crescimento físico precoces → indivíduos de países do Norte.

**Base genética
associada às diferentes
situações:**

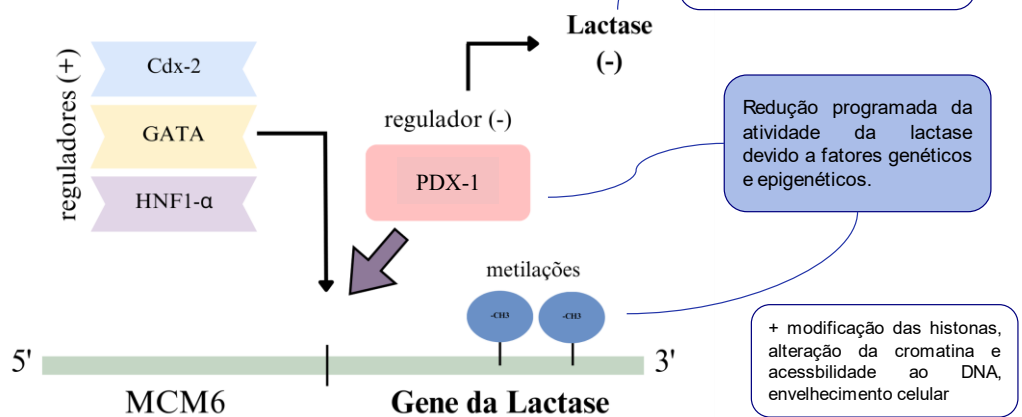
[i.kl]

Período de Amamentação

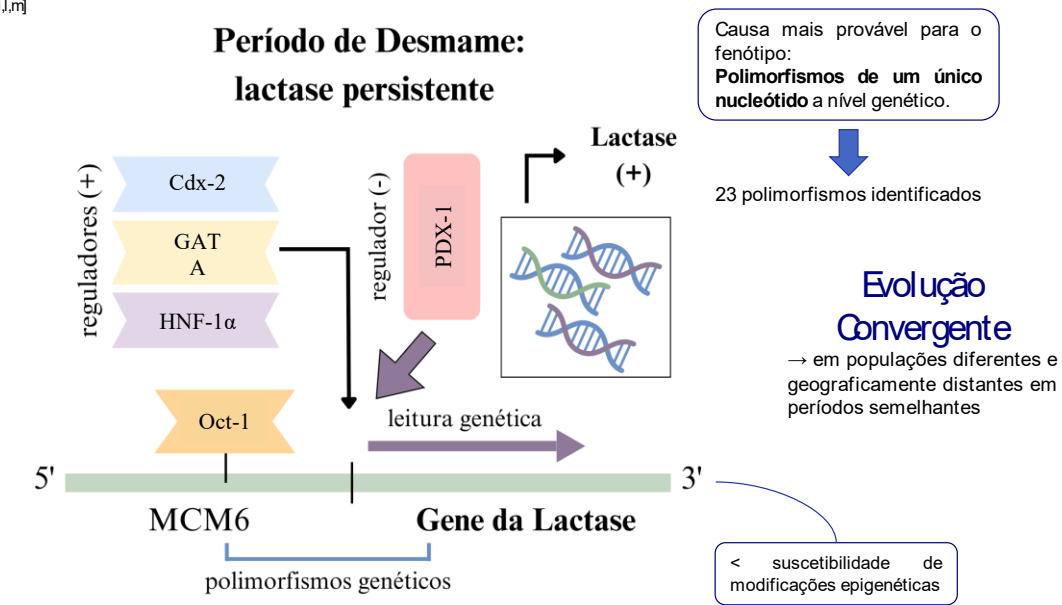


[i.kl]

Período de Desmame: lactase não persistente



[i,j,m]

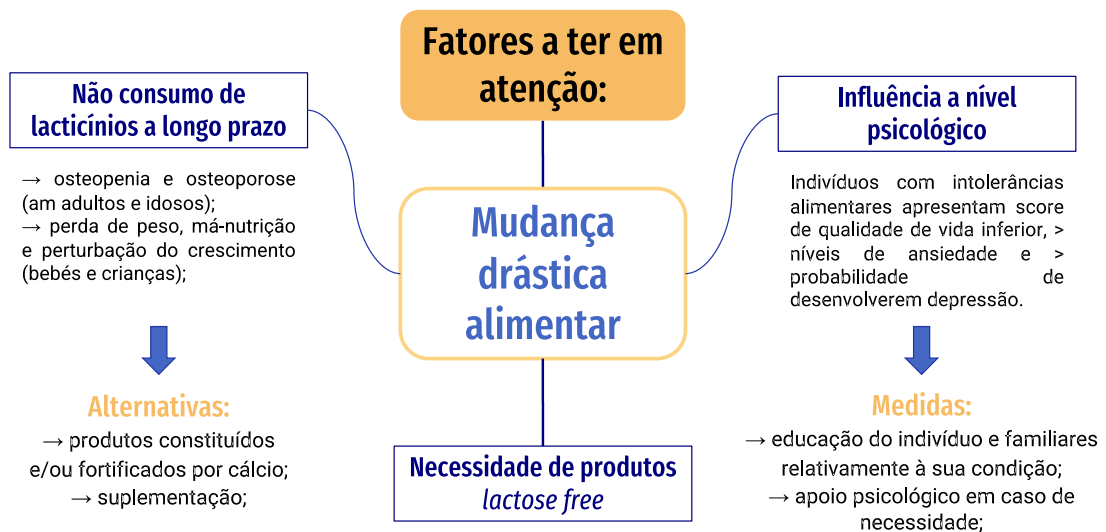


[b,e,i]

Medidas a adotar após um diagnóstico de Intolerância à Lactose

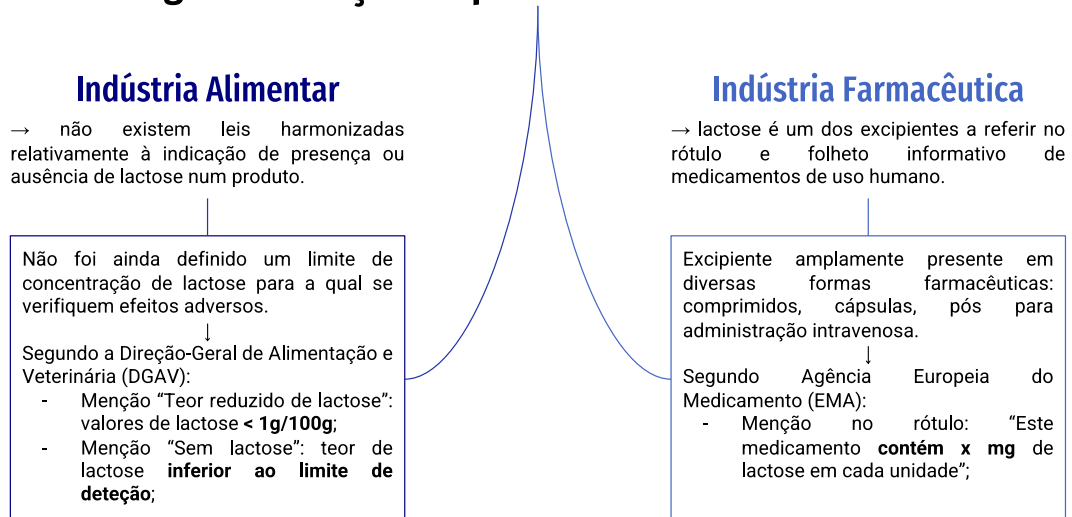
Redução do seu consumo Alimentos lácteos e produtos contendo elevados níveis de lactose devem ser evitados. A exclusão completa não é aconselhada devido à existência de atividade residual da lactase.	Teste de tolerância Determinação da quantidade de lactose passível de tolerância → exclusão da lactose da dieta durante 2-4 semanas e, posterior, reintrodução gradual até ao atingimento da dose limite.
Suplementação com probióticos Composição da microbiota intestinal tem influência no processo de fermentação : → determinadas estirpes podem provocar melhorias na sintomatologia (<i>Lactobacillus</i> spp e <i>Bifidobacterium</i> spp).	Substituição enzimática Toma ocasional de suplementos contendo lactase com o intuito prévio de consumo de alimentos que contenham lactose de forma a prevenir a sintomatologia negativa.

[e,n,o,k]



[p,q,a,r]

Regulamentação de produtos contendo Lactose:



Excipientes “substitutos” da Lactose:

Forma Farmacêutica	Excipiente substituto
Pastilhas	Sacarose, glicose, manitol
Granulados	Sacarose
Comprimidos sublinguais	Manitol
Comprimidos	Amido, celulose microcristalina



Na ausência de opção comercial *lactose free*, a medicina personalizada e manipulação de medicamentos poderá ser uma estratégia a adotar.

Muito obrigada pela atenção!



Bibliografia

- (a) Dominici, S., Marescotti, F., Sanmartin, C., Macaluso, M., Taglieri, I., Venturi, F., Zinnai, A. and Facioni, M.S. (2022). Lactose: Characteristics, Food and Drug-Related Applications, and Its Possible Substitutions in Meeting the Needs of People with Lactose Intolerance. *Foods*, [online] 11(10), p.1486. doi:<https://doi.org/10.3390/foods11101486>.
- (b) Di Costanzo, M. and Berni Canani, R. (2018). Lactose Intolerance: Common Misunderstandings. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 73(Suppl. 4), pp.30–37. doi:<https://doi.org/10.1159/000493669>.
- (c) Anguita-Ruiz, A., Aguilera, C.M. and Gil, Á. (2020). Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*, [online] 12(9). doi:<https://doi.org/10.3390/nu12092689>.
- (d) Malik, Z. (2023). Intolerância a carboidratos. [online] Manuais MSD edição para profissionais. Available at: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-gastrointestinais/s%C3%AAdndro mes-de-m%C3%A1-absor%C3%A7%C3%A3o/intoler%C3%A2ncia-a-carboidratos?query=intoler%C3%A2ncia%20%C3%A0%20lactose> [Accessed 10 Jul. 2023].
- (e) Deng, Y., Misselwitz, B., Dai, N. and Fox, M. (2015). Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. *Nutrients*, [online] 7(9), pp.8020–8035. doi:<https://doi.org/10.3390/nu7095380>.
- (f) Amiri, M., Diekmann, L., von Köckritz-Blickwede, M. and Naim, H.Y. (2015). The Diverse Forms of Lactose Intolerance and the Putative Linkage to Several Cancers. *Nutrients*, [online] 7(9), pp.7209–7230. doi:<https://doi.org/10.3390/nu7095332>.
- (g) Manuyakorn, W. and Tanpowpong, P. (2018). Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances. *Paediatrics and International Child Health*, 39(1), pp.32–40. doi:<https://doi.org/10.1080/20469047.2018.1490099>.
- (h) Gargano, D., Appanna, R., Santonicola, A., De Bartolomeis, F., Stellato, C., Cianferoni, A., Casolaro, V. and Iovino, P. (2021). Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients*, 13(5), p.1638. doi:<https://doi.org/10.3390/nu13051638>.
- (i) Anguita-Ruiz, A., Aguilera, C.M. and Gil, Á. (2020). Genetics of Lactose Intolerance: An Updated Review and Online Interactive World Maps of Phenotype and Genotype Frequencies. *Nutrients*, [online] 12(9). doi:<https://doi.org/10.3390/nu12092689>.
- (j) Kuchay, R.A.H. (2020). New insights into the molecular basis of lactase non-persistence/persistence: a brief review. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 14(1), pp.1–7. doi:<https://doi.org/10.5582/ddt.2019.01079>.

Bibliografia

- (k) Labrie, V., Buske, O.J., Oh, E., Jeremian, R., Ptak, C., Gasiūnas, G., Maleckas, A., Petereit, R., Žvirbliene, A., Adamonis, K., Kriukienė, E., Koncevičius, K., Gordevičius, J., Nair, A., Zhang, A.,
- Ebrahimi, S., Oh, G., Šikšnys, V., Kupčinskas, L. and Brudno, M. (2016). Lactase nonpersistence is directed by DNA-variation-dependent epigenetic aging. *Nature Structural & Molecular Biology*, [online] 23(6), pp.566–573. doi:<https://doi.org/10.1038/nsmb.3227>.
- (l) medlineplus.gov. (n.d.). MCM6 gene: MedlinePlus Genetics. [online] Available at: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/mcm6/#conditions>.
- (m) Porzi, M., Burton-Pimentel, K.J., Walther, B. and Vergères, G. (2021). Development of Personalized Nutrition: Applications in Lactose Intolerance Diagnosis and Management. *Nutrients*, 13(5), p.1503. doi:<https://doi.org/10.3390/nu13051503>.
- (n) www.medicare.pt. (2021). 15 alimentos ricos em cálcio para fortalecer a saúde dos seus ossos. [online] Available at: <https://www.medicare.pt/mais-saude/dieta-e-nutricao/alimentos-ricos-em-calcio>.
- (o) Tf, M. and Kk, P. (2020). Lactose Intolerance. [online] PubMed. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30335318/>.
- (p) REGULAMENTO (UE) N.º 609/2013 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO. (n.d.). Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32013R0609&from=SL> [Accessed 10 Jul. 2023].
- (q) Nota Orientadora relativa à menção ao teor de lactose na rotulagem de géneros alimentícios (2016). Available at <https://www.dgav.pt/wp-content/uploads/2020/11/Nota-orientadora-da-DGAV-Mencao-teor-de-lactose.pdf> [Accessed 10 julho 2023].
- (r) Information for the package leaflet regarding lactose used 5 as an excipient in medicinal products for human use (2018). Available at https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-information-package-leaflet-regarding-lactose-used-excipient-medicinal-products-human-use_en.pdf [Accessed at 10 Jul 2023].



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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