U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Catarina Carneiro da Mota

M

2022-2023

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Catarina Carneiro da Mota

Farmácia Moreno

16 de janeiro a 30 de abril e 1 de julho a 15 de julho de 2023

Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial

maio a junho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Florbela Braga

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. João Almeida

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, 15 de setembro de 2023

Catarina Carneiro da Mota

Resumo

O estágio curricular representa a etapa final do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, sendo o culminar de um vasto conjunto de aptidões e competências adquiridas ao longo do percurso académico. Com esta unidade curricular são alcançadas competências técnicas e científicas, necessárias ao exercício farmacêutico diário e em constante atualização, mas também competências humanas e sociais. É proporcionado o contacto com a realidade do mercado de trabalho e a aplicação dos conhecimentos na comunidade. Assim, entre 16 de janeiro a 30 de abril e entre 1 a 15 de julho, realizei o estágio em farmácia comunitária na Farmácia Moreno e, entre maio e junho de 2023 em farmácia hospitalar no Instituto Português de Oncologia do Porto.

O presente relatório encontra-se divido em duas partes. Na primeira encontram-se descritas atividades que surgiram da prática farmacêutica nos locais de estágio e às quais foi dedicada uma pesquisa bibliográfica detalhada. Esta parte apresenta-se subdividida nas secções A e B, referentes à farmácia comunitária e hospitalar, respetivamente. As atividades desenvolvidas em farmácia comunitária tiveram como objetivo atuar a diferentes níveis: promoção da saúde (Rastreio cardiovascular), aconselhamento farmacêutico (Aconselhamento de suplemento alimentar para mulher na menopausa), esclarecimento de dúvidas na dispensa de medicamentos (Dispensa de diferente dosagem de medicamento com o mesmo Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamentos de perindopril/ amlodipina) e educação da comunidade (Sessão de consciencialização e esclarecimento – Conhecer melhor os medicamentos). Na farmácia hospitalar foram realizadas três atividades: utilização de um fármaco na minimização de uma reação adversa (Associação de alopurinol com mercaptopurina no tratamento de leucemia aguda linfoblástica), descrição de um mecanismo de uma reação adversa comum com impacto na continuidade do tratamento (Neuropatia induzida pelo tratamento de oxaliplatina) e cálculo de dose de administração de um fármaco (Administração de uma formulação de imunoglobulina G específica do vírus varicela-zóster). Na segunda parte encontram-se desenvolvidos dois temas atualmente pouco esclarecidos: A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico: tezepelumab; e Acne vulgar, tratamento com isotretinoína e depressão fármaco-induzida. No primeiro foi explorada a fisiopatologia da doença, os seus degraus terapêuticos e novo alvo terapêutico na doença severa. No segundo foi estudada a relação entre a acne, o tratamento com isotretinoína e a depressão, aprofundando-se a fisiopatologia da acne, o mecanismo de ação da isotretinoína e a sua ação no sistema nervoso central.

A realização do estágio permitiu um crescimento profissional e pessoal, tendo sido adquiridos conhecimentos essenciais para a atividade farmacêutica na comunidade e a nível hospitalar. Através das atividades e temas desenvolvidos, procurei contribuir para a melhoria da qualidade de saúde da população e transmitir informação pertinente em saúde na atualidade.

Agradecimentos

Após estes cinco anos que se passaram não poderia deixar de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos aqueles que contribuíram para a minha formação pessoal e académica.

Quero agradecer especialmente ao meu orientador de estágio, o Professor Doutor Paulo Lobão, pelo acompanhamento fundamental prestado ao longo dos últimos seis meses.

Agradeço à equipa da Farmácia Moreno que, durante quatro meses, me demonstrou diariamente a relevância do farmacêutico na comunidade, pelos conhecimentos transmitidos e pelo carinho. Dou especial destaque ao Dr. João Almeida, Diretor Técnico, e à Dra. Rita pelo acompanhamento, partilha de conhecimento, disponibilidade e profissionalismo demonstrado que contribuiu para a minha formação.

Agradeço igualmente à equipa dos serviços farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia do Porto, em especial à Dra. Florbela Braga, monitora do meu estágio em farmácia hospitalar pelo rigor, competência e atenção sempre presentes ao longo dos meus dois meses de estágio.

O meu marcado agradecimento aos meus pais e irmã, à Ana Catarina e a todos os meus restantes amigos por toda a paciência e por todos os momentos partilhados nesta aventura.

Obrigada a todos que se cruzaram comigo!

Índice geral

Declaração de Integridade iii

Resumo iv

Agradecimentos v

Índice geral vi

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos viii

Lista de Abreviaturas, siglas e acrónimos ix

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1

Secção A - Farmácia Comunitária 1

1 - Contextualização do estágio curricular 1

2 - Cronograma e sua explicação 2

3 - Atividades desenvolvidas 4

3.1. Atividade 1 - Rastreio cardiovascular 4

3.2. Atividade 2 - Aconselhamento de suplemento alimentar para mulher na menopausa 6

3.3. Atividade 3 - Dispensa de diferente dosagem de medicamento com o mesmo Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamentos de perindopril/ amlodipina 8

3.4. Atividade 4 - Sessão de consciencialização e esclarecimento - Conhecer melhor os medicamentos 9

Secção B – Farmácia Hospitalar 11

1 - Contextualização do estágio curricular 11

2 - Cronograma e sua explicação 12

3 - Atividades desenvolvidas 14

3.1 Atividade 1 - Associação de alopurinol com mercaptopurina no tratamento de leucemia aguda linfoblástica 14

3.2 Atividade 2 - Neuropatia induzida pelo tratamento de oxaliplatina 16

3.3 Atividade 3 - Administração de uma formulação intravenosa de imunoglobulina G específica do vírus varicela-zóster 18

Parte 2 – Temas de desenvolvimento 20

Tema 1 – A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico: tezepelumab 20

A relevância do tema na Farmácia Comunitária 20
A sintomatologia, classificação e fisiopatologia da asma 21
O tratamento da asma para adultos, de acordo com as recomendações da *Global Initiative for Asthma* 24
A asma severa e a utilização de novo medicamento biológico: tezepelumab 26
Considerações finais 28
Tema 2 – Acne vulgar, tratamento com isotretinoína e depressão fármaco-induzida 29
A relevância do tema na Farmácia Comunitária 29
Classificação e tratamento da acne 29
Fisiopatologia da acne 30
Dos retinoides à isotretinoína 31
Mecanismo de ação da isotretinoína 32
Ação da isotretinoína ao nível do SNC 33
Considerações finais 35
Conclusão global 36
Bibliografia 37
Anexos 44

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Figuras

Figura 1. Classificação da asma quanto à duração.. 21

Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos da asma: **1-** Asma T2-alta e **2-** Asma T2-baixa.. 24

Figura 3. Isomerização da isotretinoína em ATRA, que no citoplasma, se liga à CRABP. De seguida, o ATRA entra no núcleo, ligando-se ao RAR e ao RXR, com consequente formação do heterodímero e ligação à sequência de ADN conhecida como RARE, ativando a transcrição genética.. 32

Figura 4. Efeitos da isotretinoína a nível do SNC: **1-** Diminuição da neurogénese a nível do hipocampo; **2-** Neurotransmissão serotoninérgica com aumento de recetores 5-HT_{1A} e de transportadores de recaptação da serotonina; **3-** Sistema dopaminérgico com aumento de recetores de dopamina D2, aumento de MAO-B e diminuição de DBH e TyrH..... 34

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas no contexto de farmácia comunitária. 2

Tabela 2. Cronograma do estágio curricular no contexto de farmácia hospitalar. 12

Tabela 3. Débito e ritmo de perfusão de Varitect® CP para paciente de 20 kg..... 19

Tabela 4. Tratamento farmacológico - via preferencial..... 26

Tabela 5. Tratamento farmacológico - via alternativa..... 26

Índice de Anexos

Anexo 1. *Flyers* realizados para os utentes relativamente à HTA e hipercolesterolémia..... 44

Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à sessão de consciencialização e esclarecimento no Centro Social e Paroquial de São Nicolau. 46

Anexo 3. Formação interna acerca do tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico tezepelumab”..... 53

Lista de Abreviaturas, siglas e acrónimos

6-MMP: 6-metil mercaptopurina

6-TGN: 6-tioguanina

6MP: Mercaptopurina

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ATRA: *All-trans retinoic acid* (ácido *All-trans* retinoico)

CNPEM: Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamentos

CRABP: *Cellular Retinoic Acid Binding Protein* (Proteínas celulares de ligação do ácido retinoico)

DCV: Doenças cardiovasculares

DIDDU: Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária

FA: Farmácia de Ambulatório

GINA: *Global Initiative for Asthma*

HTA: Hipertensão arterial

ICS: *Inhaled corticosteroids* (Corticosteroides inalados)

IFN: Interferão

Ig: Imunoglobulina

IL-7Rα: *Interleukin 7 Receptor-α* (Recetor-α da interleucina-7)

IL: Interleucina

ILC2: *Type 2 innate lymphoid cells* (Células linfoides inatas do tipo 2)

IPOPFG, EPE: Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial

LABA: *Long-acting β_2 agonists* (Agonista adrenérgico β_2 de longa duração)

LAL: Leucemia Aguda Linfoblástica

LAMA: *Long-Acting Muscarinic Antagonists* (Antagonista muscarínico de longa duração)

MAO-B: Monoamina oxidase B

OXA: Oxaliplatina

PA: Pressão Arterial

***P. acnes*:** *Propionibacterium acnes*

PVP: Preço de Venda ao Público

RAM: Reação Adversa a Medicamentos

RAR: Recetor do Ácido Retinoico

RE: Recetor de Estrogénio

RCM: Resumo das Características do Medicamento

RXR: Recetor X dos Retinoides

SABA: *Short-acting β_2 agonist* (Agonista adrenérgico β_2 de curta duração)

SCORE: *Systematic Coronary Risk Evaluation*

SNC: Sistema Nervoso Central

T2-alto: Tipo 2-alto

T2-baixo: Tipo 2-baixo

Th0: T *naive*

Th1: T-*helper* tipo 1

Th2: T-*helper* tipo 2

Th17: T-*helper* tipo 17

TLR: *Toll-like-receptor*

TSLP: *Thymic stromal lymphopoietin* (Linfopoietina do estroma tímico)

TSLPR: *Thymic stromal lymphopoietin receptor* (Recetor da linfopoietina do estroma tímico)

UCQ: Unidade Centralizada de Quimioterapia

UEC: Unidade de Ensaios Clínicos

UPE: Unidade de Produção de Estéreis

UPNE: Unidade de Produção de Não Estéreis

VVZ: Vírus varicela-zóster

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A - Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

Entre 16 de janeiro a 30 de abril e 1 de julho a 15 de julho decorreu o meu estágio curricular na Farmácia Moreno, onde tive a oportunidade de aliar os meus conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas à realização da profissão farmacêutica.

Situada no Largo de São Domingos nº44, Porto, esta farmácia foi fundada no ano de 1804, sendo a segunda farmácia mais antiga da cidade do Porto. Devido à sua localização distinta em plena baixa da cidade, encontra-se rodeada por diversos restaurantes, espaços comerciais e hotéis, sendo por isso frequentada pelos seus trabalhadores, turistas e residentes de idade mais avançada.

A Farmácia Moreno disponibiliza múltiplos serviços farmacêuticos tais como, medição da pressão arterial (PA), de parâmetros bioquímicos como glicemia, triglicerídeos e colesterol total; medição de parâmetros antropométricos; preparação individualizada da medicação; administração de medicamentos injetáveis e de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação; realização de testes rápidos de antigénio para deteção de SARS-CoV-2 e prestação de primeiros socorros; serviços prestados por outros profissionais, nomeadamente, podologia, osteopatia e nutrição clínica. Participa ainda no programa Valormed na recolha de resíduos de medicação, no Programa Troca de Seringas e no projeto Farma2Care do Centro Hospitalar Universitário de São João, que permite a dispensa de medicação, usualmente fornecida nas farmácias hospitalares, em farmácias comunitárias.

A Direção Técnica encontra-se a cargo do Dr. João Almeida, responsável por coordenar uma equipa constituída por sete farmacêuticos, uma técnica de farmácia e uma técnica auxiliar de farmácia. O meu estágio ficou sob orientação do Dr. João Almeida e da Dra. Ana Rita Silva.

2 - Cronograma e sua explicação

Ao longo do meu estágio curricular na Farmácia Moreno tive a oportunidade de participar nas atividades que constam na **Tabela 1**.

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas no contexto de farmácia comunitária.

Atividades	Período temporal				
	Janeiro	Fevereiro	Março	Abril	Julho
Receção e confirmação de encomendas					
Armazenamento de medicamentos e controlo de prazos de validade					
Gestão de *stock* e reposição de lineares					
Gestão de devolução de medicamentos					
Atendimento com supervisão, dispensa de medicamentos e produtos de saúde					
Atendimento autónomo, dispensa de medicamentos e produtos de saúde					
Aconselhamento farmacêutico					
Determinação de parâmetros bioquímicos					
Verificação de receituário e faturação					
Formações					
Atividade "Rastreio cardiovascular" (Ver parte 1, secção 3.1 e **anexo 1**)					
"Sessão de consciencialização e esclarecimento - Conhecer melhor os medicamentos" (Ver parte 1, secção 3.4 e **anexo 2**)					
Dinamização da formação "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico: tezepelumab" (Ver parte 2, tema 1 e **anexo 3**)					

Durante o mês de janeiro as tarefas que realizei passaram essencialmente pelo *backoffice*, como receção e confirmação de encomendas, utilizando o sistema informático Sifarma Módulo de Atendimento e ocasionalmente o Sifarma 2000. Ao longo deste período foi-me permitido compreender o funcionamento da gestão de *stock*, assim como o armazenamento, reposição dos produtos na farmácia e controlo dos seus prazos de validade. Com a execução destas tarefas fui-me familiarizando com as substâncias ativas mais procuradas, os seus nomes comerciais e quais as suas indicações terapêuticas, integrando assim os conhecimentos que foram adquiridos durante o curso. Realizei estas tarefas desde o início e ao longo de todo o estágio, o que me permitiu compreender a organização da farmácia e progredir o desempenho ao nível dos atendimentos. Adicionalmente, tive ainda oportunidade de ler documentação referente a prescrições médicas manuais, onde compreendi os critérios que permitem a sua validação, prescrições médicas

eletrónicas desmaterializadas e prescrições médicas eletrónicas materializadas, bem como o funcionamento das portarias e em que situações se aplicam.

A partir do mês de fevereiro, comecei por assistir a atendimentos realizados pelos farmacêuticos, o que me permitiu compreender melhor o sistema informático bem como a forma mais adequada de interagir com os diferentes utentes, de modo a desempenhar um atendimento com competência. Mais tarde comecei a realizar os atendimentos com supervisão de um farmacêutico. Foi-me também explicado as particularidades respeitantes à dispensa de fármacos específicos, nomeadamente estupefacientes e psicotrópicos. Para além disso, após me ter sido relembrado o modo de determinação de parâmetros como a PA, glicemia, triglicerídeos e colesterol total, comecei a estabelecer os primeiros contactos de forma autónoma com os utentes, realizando a determinação dos mesmos. Foi nesta fase, ao me aperceber da relevância do estado de saúde dos utentes, que me propus a realizar um rastreio cardiovascular, explorado na secção 3.1.. Como suporte a esta atividade realizei dois *flyers* disponíveis no **anexo 1**. Ainda neste mês, desenvolvi competências relacionadas com a devolução de produtos de saúde aos armazenistas.

Após o período de observação, iniciei os atendimentos de forma autónoma, onde procurei exercer o papel exemplar do farmacêutico comunitário. De realçar que, sempre que necessário, procurei ajuda dos colegas para esclarecimento de dúvidas. Dada a variedade de atendimentos, foi nesta fase que me interessei por produtos dermocosméticos, suplementos alimentares e outros produtos disponíveis na farmácia, o que contribuiu para o meu desempenho nos aconselhamentos realizados.

Mais tarde, concretizei uma atividade subordinada ao tema "Conhecer melhor os medicamentos" no Centro Social e Paroquial de São Nicolau, explorada na secção 3.4., tendo realizado um *PowerPoint* de suporte à apresentação que se encontra no **anexo 2**. Com esta atividade procurei esclarecer as diferenças entre medicamentos de referência e medicamentos genéricos. Para além disso, sob orientação, compreendi o que está subjacente ao processo de verificação do receituário e faturação.

No mês de julho, como formação interna à equipa apresentei o tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico: tezepelumab" que se encontra disponível na parte 2, tema 1 e **anexo 3**.

Adicionalmente, tive a oportunidade de participar em diversas formações que contribuíram para o progresso do meu conhecimento e se revelaram imprescindíveis nos momentos de aconselhamento aos utentes. Neste sentido, destaco as formações que frequentei e que apresento no **anexo 4**.

3 - Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 - Rastreio cardiovascular

Contextualização:

Atualmente, as doenças cardiovasculares (DCV) apresentam-se como a causa de morte primária em Portugal, bem como na Europa [1, 2]. De acordo com a Organização Mundial de Saúde, das 17 milhões de mortes que ocorrem devido a doenças não transmissíveis, em indivíduos com idade inferior a 70 anos, 38% são causadas por DCV [3]. Dentro dos principais fatores de risco modificáveis nas DCV na população portuguesa, destaca-se a hipertensão arterial (HTA), cuja prevalência aumenta com a idade e a qual, em 2015, afetava mais de 70% da população com idade entre os 65 e os 74 anos. Estima-se que pelo menos 45% das mortes devido a problemas cardíacos e 50% das mortes por acidente vascular cerebral sejam atribuídas à HTA [4]. Devido à sua prevalência considerável, a HTA apresenta-se como o segundo fator de risco que mais contribui para o número total de anos de vida saudável perdidos [1]. Adicionalmente, a hipercolesterolémia é também um dos principais fatores que mais contribui para a DCV [5], na qual aproximadamente 39% dos adultos, a nível mundial, apresentam colesterol total elevado [6].

Tendo em conta que a farmácia atua como um núcleo de educação, consideramos este um tema de grande pertinência para abordar com os nossos utentes.

Desenvolvimento/ Intervenção:

Tendo em conta que apenas 11% da população medicada para a HTA apresenta a mesma controlada [7], e devido à condição silenciosa do colesterol elevado que permanece várias vezes não diagnosticado [5], a realização de um rastreio cardiovascular na Farmácia Moreno revelou um grande interesse e entusiasmo nos utentes usuais que a frequentam.

O rastreio consistiu na determinação do colesterol total e PA, peso corporal e breves perguntas aos utentes acerca de si mesmos. Das perguntas realizadas, que se apresentam como fatores de risco para as DCV, destacam-se o sexo, idade, hábitos tabágicos, presença de diabetes *mellitus* e doença cerebrovascular [8]. De facto, o risco cardiovascular apresenta-se como uma probabilidade que depende da conjugação de vários fatores de risco. Em Portugal, tal como na Europa, a fórmula de cálculo de risco cardiovascular mais utilizada é o *Systematic Coronary Risk Evaluation*, SCORE, apresentando-se como o sistema de estimativa de riscos da *European Society of Cardiology* [9]. Com todos os dados recolhidos, foi possível através de uma tabela SCORE, determinar o risco de falecer nos próximos 10 anos devido a doença cardiovascular, como enfarte

agudo do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Esta tabela é aplicável a homens e mulheres entre os 40 e 65 anos [8].

A maioria dos cerca de vinte utentes que participaram no rastreio apresentavam diagnóstico de HTA e hipercolesterolémia, pelo que já se encontravam medicados para estas patologias. De facto, a quase totalidade dos utentes apresentou valores normais para estes parâmetros. No entanto, uma das utentes apresentou um valor bastante elevado de colesterol total e já tinha sofrido de um evento cardiovascular. Neste caso específico, foi salientado durante o rastreio, não só a melhoria do estilo de vida, como reforçada a necessidade da medição deste parâmetro bioquímico nos dias subsequentes, aconselhando para a possibilidade de uma consulta médica, caso os mesmos se mantivessem elevados.

Por perceber que muitos utentes desconheciam a natureza silenciosa das DCV, realizei e entreguei aos mesmos dois *flyers* (**anexo 1**). Estes *flyers* continham informação acerca da PA elevada e colesterol total elevado, cada um com uma breve descrição, a prevalência no nosso país, os sintomas de alerta, valores de referência, e por último, medidas não farmacológicas para prevenir e tratar cada uma das patologias. Para além disso, no decorrer do rastreio, sensibilizei os utentes acerca da necessidade de controlar regularmente a PA e o colesterol total, de modo a diminuir os riscos do desenvolvimento de comorbilidades associadas a estes parâmetros elevados.

Conclusão:

Para bastantes utentes, a medição da PA e do colesterol total são atos rotineiros e essenciais. No entanto, ainda para um elevado número de pessoas, passa muitas vezes despercebido. O objetivo do rastreio passou pela sensibilização dos riscos associados a valores elevados de PA e colesterol total e por realçar estratégias de prevenção primária que tenham como alvo fatores de risco das duas patologias acima elencadas. É de realçar que mesmo sob efeito de medicação, quanto mais elevados forem os valores de PA e presença de distúrbios lipídicos, hábitos tabágicos e diabetes *mellitus*, maior será o impacto final nas DCV. De facto, a elevada prevalência destes fatores de risco sugere que estratégias de prevenção primária que visem diminuir fatores de risco, como o tabagismo, o consumo de álcool, a ingestão de sal e a falta de exercício físico, podem reduzir a incidência destas patologias no futuro [4]. Deste modo, salientei o papel relevante do estilo de vida nestas patologias, dado que, muitas vezes, através de pequenas alterações nestes fatores de risco é possível reduzir incidentes futuros prejudiciais à saúde.

3.2. Atividade 2 - Aconselhamento de suplemento alimentar para mulher na menopausa

Contextualização:

Aquando de um atendimento na Farmácia Moreno, uma utente revelou andar a sentir-se bastante irritada, com dificuldades em dormir, com afrontamentos e transpiração excessiva, pelo que solicitou ajuda para o seu problema. Por se tratar de uma utente recorrente na farmácia, e já sendo do meu conhecimento que se encontrava na menopausa, rapidamente percebi que estes sintomas provavelmente estariam associados a esta alteração fisiológica.

A menopausa caracteriza-se por um processo biológico que se destaca pelo término da menstruação, apresentando-se como uma mudança marcante na vida da mulher, com efeitos profundos na saúde da mesma [10, 11]. Dentro destes efeitos destacam-se os afrontamentos, a transpiração excessiva, irritabilidade, ansiedade, perturbações do sono, défice de atenção e dores nas articulações e ossos [12, 13].

Desenvolvimento/ Intervenção:

Após as queixas da utente, efetuei uma rápida pesquisa dos suplementos disponíveis na Farmácia Moreno, tendo sugerido o suplemento alimentar Estrofito Confort® que apresenta na sua constituição isoflavonas de soja, vitamina B6, limoneno, lúpulo e melatonina.

As isoflavonas, compostos abundantemente encontrados na soja, estão descritas por desempenhar efeitos estrogénio-*like*, aliviando assim, os sintomas da menopausa [11, 14]. Existem dois tipos de recetores de estrogénio (RE): REα e REβ. O primeiro, predomina maioritariamente no útero e mama, enquanto que o segundo prevalece no sistema cardiovascular, nos ossos e no trato urogenital [11, 14, 15]. As isoflavonas são sintetizadas através da via dos fenilpropanoides [16], pelo que ao longo desta via ocorrem diversas conversões até às isoflavonas glicosiladas que são ingeridas pelo Homem, como a genistina e daidzina. Posteriormente, através das enzimas gastrointestinais, ocorre a metabolização dos precursores genistina e daidzina nas agliconas genisteína e daidzeína, respetivamente. Numa pequena percentagem da população, após este passo, bactérias intestinais convertem a daidzeína em S-equol, composto similar ao estrogénio a nível estrutural [11, 14]. O S-equol liga-se preferencialmente ao REβ e caracteriza-se por apresentar uma maior atividade estrogénica relativamente às isoflavonas [11, 15]. Deste modo, a suplementação com isoflavonas desempenha um papel muito importante na prevenção da perda mineral óssea, uma vez que a redução de estrogénio está relacionada com um risco superior de osteoporose [15, 17]. Para além disso, a suplementação com isoflavonas contribui para a diminuição da incidência de

afrontamentos e tem sido igualmente utilizada para problemas associados à secura vaginal, devido à presença de RE em tecidos urogenitais [11, 17, 18].

Quanto ao lúpulo (*Humulus lupulus* L.), este trata-se de uma planta que possui compostos com elevada atividade estrogénica, os prenilflavonoides [19, 20]. Dentro destes, destaca-se a prenilnaringenina, o fitoestrogénio mais potente conhecido nos dias de hoje [20]. Relativamente a esta planta, está descrito na literatura os seus efeitos benéficos na redução de dores ósseas, redução de ansiedade e nervosismo e na melhoria da qualidade do sono. Deste modo, é possível concluir que estas atividades biológicas sugerem que os prenilflavonoides do lúpulo têm potencial na prevenção e tratamento dos sintomas da menopausa [19-21].

Relativamente ao limoneno, este atinge o cérebro ligando-se ao recetor do ácido gama-aminobutírico tipo A. Esta ligação provoca o aumento da concentração deste neurotransmissor a nível cerebral, resultando em efeitos calmantes [22, 23].

Quanto à vitamina B6, encontra-se bem descrita na literatura a sua associação com estados depressivos [24, 25]. Esta vitamina inclui 6 compostos químicos, dos quais se destaca o piridoxal 5'-fosfato, que é a forma mais ativa e atua como cofator enzimático em várias reações bioquímicas que envolvem diversos neurotransmissores, como a dopamina, serotonina, adrenalina e ácido gama-aminobutírico [24-26]. Estes neurotransmissores desempenham um papel essencial no desenvolvimento de perturbações do foro psicológico, estando deste modo a diminuição da vitamina B6, associada a uma depleção de monoaminas que consequentemente irá contribuir para estas perturbações acima mencionadas [25, 26].

Por último, a melatonina, ao desempenhar um papel relevante no ritmo circadiano, contribui para o início e manutenção do sono [19]. Associada à menopausa, para além da diminuição drástica de estrogénios, também ocorre uma diminuição significativa dos níveis séricos de melatonina, pelo que problemas a nível do sono incluem-se nos sintomas característicos desta condição fisiológica [27]. Assim, a administração de melatonina tem demonstrado melhorias a nível da qualidade do sono em mulheres na menopausa [28].

Dada a evidência científica dos compostos presentes, a suplementação com este produto mostra-se benéfica nesta fase da vida da mulher, caracterizada por diversas alterações fisiológicas.

Conclusão:

Tendo em conta que a qualidade de vida durante a menopausa pode diminuir bastante devido aos sintomas acima abordados, é importante analisar as diferentes queixas e tomar a melhor decisão, com foco na utente. Neste sentido, o momento de dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica e outros produtos de saúde, como os suplementos alimentares, permite

ao farmacêutico se destacar, uma vez que é dotado de conhecimentos que permitem o auxílio nos diferentes problemas de saúde da população.

3.3. Atividade 3 - Dispensa de diferente dosagem de medicamento com o mesmo Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamentos de perindopril/ amlodipina

Contextualização:

Durante um atendimento associado à dispensa de prescrições médicas eletrónicas, surgiu uma prescrição que continha os fármacos perindopril 4 mg/ amlodipina 5 mg, comprimidos revestidos por película. O medicamento dispensado na farmácia foi perindopril 5 mg/ amlodipina 5 mg, o que levou a utente rapidamente a questionar se não estaria a ocorrer um engano, pelo que, no momento, procedi a uma pesquisa de modo a esclarecer a mesma.

Desenvolvimento/ Intervenção:

Ao longo da pesquisa, apercebi-me que dependendo do laboratório, constava a designação de "perindopril 4 mg/ amlodipina 5 mg" ou "perindopril 5 mg/ amlodipina 5 mg" para o mesmo grupo homogéneo. De modo a esclarecer a utente, consultei o Resumo das Características do Medicamento (RCM) de cada um, pois de acordo com a Circular Normativa nº001/CD/8.1.6, fármacos que pertençam ao mesmo Código Nacional para Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM), têm que apresentar a mesma substância ativa, na mesma dosagem [29].

Durante a análise dos RCMs, compreendi que a diferença entre os medicamentos se devia ao sal no qual o perindopril se encontra inserido, pelo que esta substância ativa pode estar inserida em três diferentes sais: *tert*-butilamina, arginina e tosilato [30-32]. Tendo em conta que foi dispensado perindopril inserido no sal de arginina em vez do usual perindopril inserido no sal *tert*-butilamina, com massas moleculares de 542,68 g/mol e 441,62 g/mol, respetivamente, a dosagem dos dois fármacos altera-se em conformidade. Consequentemente, verificou-se que nas opções disponíveis no mercado com a designação "perindopril 4 mg/ amlodipina 5 mg" o sal conjugado é *tert*-butilamina, enquanto que os que apresentam a designação "perindopril 5 mg/ amlodipina 5 mg" se encontram conjugados com os sais de arginina, pelo que a massa de substância ativa presente é de aproximadamente 3,4 g, independentemente do sal [30-34].

De facto, aquando da primeira comercialização de perindopril, o sal selecionado foi o *tert*-butilamina, no entanto foi-se percebendo que a sua estabilidade em certas zonas climáticas era bastante afetada, sendo necessária um acondicionamento diferente. Deste modo, foram necessárias investigações, tendo surgido o sal de arginina caracterizado por uma maior estabilidade [33, 34].

Conclusão:

Com esta pesquisa consegui compreender o motivo da diferente dosagem dentro do mesmo CNPEM de perindopril/amlodipina. Esta atividade mostra-se relevante, pois ao longo do meu estágio, foi notória a prevalência com que dúvidas como esta surgem ao balcão e a difícil compreensão que muitas vezes ocorre por parte dos utentes. Assim, o farmacêutico enquanto especialista do medicamento, aliado à sua formação a nível da química, destaca-se pela sua capacidade de ultrapassar obstáculos como este no seu quotidiano e esclarecer os utentes neste sentido.

3.4. Atividade 4 - Sessão de consciencialização e esclarecimento - Conhecer melhor os medicamentos

Contextualização:

Após algumas semanas ao balcão, contactando mais diretamente com os utentes, deparei-me com a preferência de muitos por medicamentos de referência e pela ausência de conhecimento acerca de medicamentos genéricos. Tendo em conta esta situação, considerei de grande relevância a realização de uma sessão de consciencialização e esclarecimento para um grupo específico de utentes que frequentam a Farmácia Moreno. Adicionalmente, abordei a pertinente temática da utilização segura e correta do medicamento.

Assim, no dia 20 de abril de 2023, dei a conhecer estes temas e esclareci as pessoas que frequentam o Centro Social e Paroquial de São Nicolau, que se encontra a uma localização próxima da Farmácia Moreno.

Desenvolvimento/ Intervenção:

Esta sessão teve como objetivo proporcionar aos presentes a oportunidade de compreenderem melhor o medicamento e como tirar o maior proveito dos medicamentos que lhes são prescritos e, deste modo, estarem mais informados e seguros nas decisões que tomam relativamente à sua medicação.

Para esta sessão, elaborei uma apresentação em *PowerPoint* (**anexo 2**) na qual desenvolvi os seguintes tópicos: o que são os medicamentos; os medicamentos de referência e como estes surgem no mercado; os medicamentos genéricos (o porquê do seu preço inferior em relação aos medicamentos de referência e quais os benefícios destes medicamentos); alguns exemplos comparativos entre medicamentos de referência e genéricos a nível de custo para o utente; adesão

à terapêutica e como esta pode ser melhorada; o que é a automedicação, e por fim, esclarecimento de dúvidas.

De facto, um dos principais propósitos desta formação foi apresentar a estes indivíduos o que são os medicamentos genéricos e de que forma se pode beneficiar dos mesmos, possibilitando uma poupança para os próprios e para o Sistema Nacional de Saúde [35]. Esta é uma temática de grande relevância, sobre a qual o farmacêutico é muitas vezes questionado e onde pode marcar a diferença. Tendo em conta outros países Europeus, Portugal apresentava, em 2018, uma quota de mercado de genéricos de aproximadamente 49%, colocando-se bastante atrás quando comparado com percentagens de 80% e 83% na Alemanha e Reino Unido, respetivamente, no período de 2013 a 2014 [36]. A nível legal, de acordo com os artigos 7º e 10º da portaria nº195-C/2015, de 30 de junho, o preço de venda ao público (PVP) de medicamentos genéricos advém da comparação com o medicamento de referência, na mesma dosagem e forma farmacêutica, devendo ser, no mínimo, inferior em 50% ao PVP deste. No caso de medicamentos em que o preço de venda ao armazenista (PVA), em todas as apresentações, seja igual ou inferior a 10 euros, o PVP deve ser 25% inferior [37].

Adicionalmente, questionei os utentes relativamente à sua adesão à terapêutica e quais os métodos que utilizavam para a cumprir da melhor forma. Este é um fator muito relevante uma vez que está descrito que para se obter uma eficácia terapêutica ótima são cruciais taxas de adesão de no mínimo 80% [38]. Dei também a conhecer algumas das consequências do uso de medicação desnecessária e inapropriada.

Durante esta sessão tive o prazer de estar acompanhada pela Dra. Sandra que me auxiliou na realização do papel de agente de saúde pública no contexto fora da farmácia.

Conclusão:

Com a realização desta atividade foi possível proporcionar o contacto fundamental entre a farmácia e os seus utentes, que muitas vezes vivem sozinhos e têm de organizar a sua medicação sem auxílio. Ao longo da sessão, foi com grande satisfação que esclareci dúvidas basilares para estes utentes, muitos deles com mais de 65 anos, grupo etário que tem vindo a aumentar nos últimos anos e ao qual está associado um maior gasto em medicação [39]. Consequentemente, tratam-se de um grupo etário que merece e deve estar informado acerca dos temas abordados ao longo da sessão.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

No período de 1 de maio a 30 de junho realizei o meu estágio curricular no âmbito de farmácia hospitalar nos serviços farmacêuticos do Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, Entidade Pública Empresarial (IPOPFG, EPE).

O IPOPFG, EPE iniciou as suas funções no domínio da oncologia no ano de 1974, localizando-se a norte na cidade do Porto, na rua Dr. António Bernardino de Almeida, apresentando como área de influência direta a Administração Regional de Saúde do Norte, incluindo a região Douro Sul e Aveiro Norte. Desde a sua inauguração, tem apresentando como principal objetivo a prestação de cuidados de saúde, tendo paralelamente o foco na prevenção, formação e investigação de modo a assegurar os melhores serviços, no que à qualidade e segurança dizem respeito [40, 41].

A direção dos serviços farmacêuticos do IPOPFG, EPE encontra-se a cargo da Dra. Florbela Braga, sendo estes constituídos por farmacêuticos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes técnicos. Os serviços farmacêuticos encontram-se divididos pelas seguintes unidades:

- Farmácia de ambulatório (FA), responsável pela dispensa de medicação associada ao tratamento de doentes oncológicos, fora do regime de internamento;
- Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária (DIDDU), onde se realiza a validação das prescrições médicas dos doentes internados e consequente fornecimento da medicação para um período de 24 horas. É neste setor que se realiza a dispensa de medicamentos sujeitos a legislação especial, como hemoderivados, psicotrópicos e estupefacientes;
- Distribuição Tradicional, corresponde ao setor associado à distribuição e gestão de *stock* dos produtos com maior consumo nos serviços clínicos;
- Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ), associada à validação de protocolos de quimioterapia e imunoterapia e, consequente preparação e distribuição da respetiva medicação;
- Unidade de Produção de Estéreis e Não Estéreis (UPE/UPNE), que é responsável pela manipulação de medicamentos estéreis e não estéreis, respetivamente;
- Unidade de Ensaios Clínicos (UEC), responsável pelo circuito dos medicamentos experimentais que se encontram em estudo.

2 - Cronograma e sua explicação

Ao longo do meu estágio curricular em farmácia hospitalar tive a oportunidade de participar nas atividades que constam na **tabela 2**.

Tabela 2. Cronograma do estágio curricular no contexto de farmácia hospitalar.

Unidade	Período temporal
Farmácia de Ambulatório	01.05 – 19.05
Distribuição Individualizada Diária em Dose Unitária	22.05 – 02.06
Unidade Centralizada de Quimioterapia	05.06 – 16.06
Unidade de Produção de Estéreis/ Unidade de Produção de Não Estéreis	19.06 – 27.06
Unidade de Ensaios Clínicos	28.06 – 30.06

Iniciei o meu estágio pela unidade correspondente à FA onde tive a oportunidade de acompanhar a validação das prescrições médicas pelos farmacêuticos, dispensa dos medicamentos para períodos pré-estabelecidos e transmissão de informação ao doente, tarefas essas que permitem aos farmacêuticos assegurar a adesão à terapêutica e o uso responsável do medicamento. Realizei ainda a receção dos medicamentos que, diariamente, são transferidos do armazém central para a FA, bem como o respetivo inventário. Adicionalmente, neste setor tive a oportunidade de proceder à notificação de uma reação adversa (RAM) que surgiu da utilização do fármaco ribociclib, através do PORTAL RAM do Sistema Nacional de Farmacovigilância e compreender o processo de dispensa de medicação através do Serviço de Entrega de Medicação ao Domícilio (SEMD).

Na DIDDU acompanhei a validação de prescrições médicas relativas ao tratamento farmacológico dos doentes dos serviços do IPOPFG, EPE. Foi nesta unidade que verifiquei o controlo e participei na dispensa de medicamentos sujeitos a legislação especial como psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados para os quais existem circuitos próprios que se encontram descritos no Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro e no Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, respetivamente [42, 43]. Semanalmente, realizei o inventário de

psicotrópicos e estupefacientes. Para além disso, dei o meu contributo através de pesquisas bibliográficas, de modo a auxiliar na resposta a questões associadas a prescrições médicas.

Na UCQ prestei auxílio a nível da receção de prescrições médicas, preparação de tabuleiros com os rótulos e respetivas ampolas contendo as substâncias ativas necessárias para a preparação de citotóxicos dentro das salas de biossegurança, bem como na verificação, rotulagem e embalamento das preparações. Adicionalmente, acompanhei a validação das prescrições de protocolos de quimioterapia, tendo durante um dia acompanhado o farmacêutico hospitalar no hospital de dia-adultos, o que me permitiu compreender as dinâmicas de trabalho entre o mesmo com os enfermeiros e médicos. É ainda nesta unidade que se procede à preparação de medicamentos considerados *biohazards* (ganciclovir, ciclosporina, cidofovir e foscarnet) e onde tive a oportunidade de observar de perto a preparação de uma suspensão oral de imatinib e de um colírio de ciclosporina.

Na UPNE, pude acompanhar a validação das prescrições médicas, elaboração das fichas de preparação de manipulados e consequente preparação dos medicamentos manipulados não estéreis. Adicionalmente, tive também oportunidade de acompanhar a gestão de *stock*, controlo de prazos de validade destes manipulados e das suas matérias-primas, bem como gestão dos medicamentos considerados *biohazards* que, por necessitarem de um cuidado acrescido aquando da sua manipulação, são posteriormente preparados na UCQ . Na UPE, por sua vez, acompanhei a validação de prescrições médicas, elaboração das respetivas guias de preparação e a sua posterior preparação referente a protocolos de controlo de dor aguda no pós-operatório bem como protocolos de controlo de dor crónica, *Patient Controlled Epidural Analgesia* (PCEA) e *Drug Infusions Balloons* (DIBs), respetivamente. Foi também possível acompanhar este processo na preparação de bolsas de nutrição parentérica individualizada. A preparação destes manipulados estéreis ocorre na sala limpa sendo realizadas por um farmacêutico e um técnico de diagnóstico e terapêutica.

Por fim, durante os três dias que estive na UEC tive a oportunidade de adquirir conceitos que me permitiram compreender o circuito do medicamento experimental. Participei ainda na receção e dispensa dos medicamentos referentes aos protocolos em curso, tendo compreendido também a necessidade da monitorização e controlo não só dos doentes, como de todas as tarefas associadas a estes processos.

3 - Atividades desenvolvidas

3.1 Atividade 1 - Associação de alopurinol com mercaptopurina no tratamento de leucemia aguda linfoblástica

Contextualização:

De acordo com a Liga Portuguesa Contra o Cancro, a leucemia aguda linfoblástica (LAL) é responsável anualmente por aproximadamente 3800 novos casos de leucemia. É a doença maligna infantil mais diagnosticada nos países desenvolvidos, podendo também afetar adultos [44, 45]. A LAL apresenta um pico de incidência entre 1 ano e os 4 anos de idade e na maior parte dos casos surge em indivíduos saudáveis, tendo sido identificados, apenas em alguns doentes, fatores de risco, como a suscetibilidade genética hereditária [46].

Durante um atendimento na FA, a prescrição médica de alopurinol para aliviar efeitos hepatotóxicos da mercaptopurina (6MP) no tratamento da LAL numa criança causou algumas dúvidas e posterior contacto com o médico responsável pela prescrição. A prescrição continha, para além do tratamento para a LAL, um manipulado de alopurinol 20 mg/mL. Após a chamada, o médico confirmou o uso do alopurinol para corrigir os efeitos tóxicos que o fármaco 6MP estava a causar a nível hepático.

Desenvolvimento/ Intervenção:

A LAL caracteriza-se por anomalias cromossómicas e alterações genéticas envolvidas na diferenciação e proliferação de células precursoras linfoides. Define-se por um bloqueio na diferenciação linfocítica, levando ao desenvolvimento de células estaminais anómalas e consequente proliferação de células linfoides malignas que podem invadir a medula óssea, sangue e locais extramedulares [46, 47].

O tratamento desta leucemia prolonga-se normalmente entre 2 a 3 anos, iniciando-se com 9 meses de quimioterapia intensiva, seguida de uma fase de manutenção prolongada. Esta última é uma fase de menor intensidade e perdura até ao fim do tratamento [48]. A fase de manutenção caracteriza-se assim, pela administração oral de metotrexato, semanalmente, juntamente com 6MP diariamente, o que constitui a base da terapia de manutenção desta leucemia [49]. A 6MP é um pró-fármaco inativo cuja citotoxicidade depende da sua conversão em nucleótidos de 6-tioguanina (6-TGN), atuando como um antimetabolito e inibindo a síntese *de novo* de purinas. Os efeitos citotóxicos devem-se ao seu efeito de falso metabolito que leva ao emparelhamento incorreto dos nucleótidos de 6-TGN no ácido desoxirribonucleico (ADN), o que irá interferir com a síntese de proteínas, promovendo assim a apoptose celular [49-52]. Este fármaco atua na fase S do

ciclo celular [52]. A 6MP está indicada no tratamento da LAL em adultos, adolescentes e crianças [50].

O metabolismo da 6MP divide-se em 3 vias metabólicas diferentes: a via que leva à formação dos metabolitos farmacologicamente ativos, nucleótidos de 6-TGN, através da enzima hipoxantina-guanina fosforibosil transferase; a via que leva à formação do metabolito 6-metil mercaptopurina (6-MMP), através da metilação pela tiopurina S-metiltransferase; e por último, a via que leva à formação de ácido úrico através da xantina oxidase [53-55]. O metabolito 6-MMP, quando em concentrações elevadas, está associado a efeitos tóxicos como dor abdominal, náuseas e vómitos, fadiga e hepatotoxicidade [55].

Recentemente, o alopurinol, prescrito usualmente para o tratamento da gota, tem vindo a ser administrado a pacientes pediátricos com LAL, com vista a reduzir os níveis elevados de 6-MMP, responsáveis pela hepatotoxicidade [53, 54]. Assim, vários estudos demonstram que a administração conjunta de uma dose reduzida de alopurinol com uma dose diminuída de 6MP diminui a atividade da xantina oxidase. Uma vez que a via que leva à formação de ácido úrico está diminuída, a concentração de 6MP disponível para ser metabolizada por cada uma das restantes vias metabólicas está aumentada. Embora isto pareça provocar um aumento em ambos os metabolitos, 6-TGN e 6-MMP, estudos demonstram o aumento da atividade de hipoxantina-guanina fosforibosil transferase, o que explica o aumento de 6-TGN. Para além disso, foi também descrito a inibição da tiopurina S-metiltransferase, direta ou indiretamente, por um metabolito do alopurinol, levando consequentemente à diminuição dos níveis de 6-MMP [45, 54, 56]. Deste modo, recorrendo ao alopurinol, o metabolismo da 6MP é restabelecido no sentido desejado, melhorando a tolerância e a resposta à terapêutica pelos pacientes [45, 54].

Conclusão:

Muitas vezes devido aos efeitos adversos relacionados com os tratamentos de oncologia, pode ser necessário a redução da dose ou mesmo a pausa no tratamento. Tal irá manifestar-se em mudanças no estilo de vida difíceis que afetam de forma negativa a qualidade de vida e aumento do risco de recaída. No caso do tratamento da LAL em crianças, devido à hepatotoxicidade bem como devido a efeitos gastrointestinais, o mesmo ocorre diversas vezes.

De facto, a utilização combinada de alopurinol com a 6MP reduziu os níveis do metabolito 6-MMP, eliminando a hepatotoxicidade e mantendo os efeitos terapêuticos desejados, sendo assim possível a continuação do tratamento.

3.2 Atividade 2 - Neuropatia induzida pelo tratamento de oxaliplatina

Contextualização:

O cancro colorretal destaca-se como o segundo cancro mais comum em mulheres e o terceiro nos homens, apresentando-se assim como um relevante problema de saúde pública. Em estádios II e III, a cirurgia apresenta-se como a principal opção terapêutica curativa [57]. Todavia, há a necessidade de uma terapia adjuvante, pois a cirurgia por si só não se revela suficiente. Assim, a oxaliplatina (OXA), um medicamento de quimioterapia à base de platina, quando utilizada como agente único, apresenta uma taxa de sobrevivência livre de doença de 10% a 20%, ao fim de 5 anos. Por outro lado, quando combinada com folinato de cálcio e fluorouracilo, esta taxa aumenta para cerca de 78%, durante o mesmo período, tratando-se do tratamento padrão de quimioterapia adjuvante para este tipo de cancro [57, 58].

Durante a aprovação de um dos protocolos de quimioterapia, surgiu uma reação adversa num utente que desenvolveu neuropatia periférica aguda induzida pela administração de OXA e que levou à interrupção do tratamento com folinato de cálcio, fluorouracilo e OXA (FOLFOX).

Desenvolvimento/ Intervenção:

De facto, a adesão dos doentes a este tratamento é, muitas vezes, limitada devido aos efeitos secundários que ocorrem ao longo do mesmo. Neste caso, este doente apresentava neuropatia periférica aguda induzida pela OXA. Esta reação adversa caracteriza-se por parestesias ou disestesias maioritariamente a nível dos pés, mãos e orofaringe, induzidas pelo frio, afetando as fibras nervosas sensoriais e motoras. É extremamente comum e ocorre poucas horas após a infusão, perdurando aproximadamente uma semana [59-62].

A neurotoxicidade aguda induzida pela OXA é resultado da disfunção dos canais iónicos, dos transportadores de OXA e das células da glia [59].

A nível dos canais de sódio (Na^+), a inativação destes pode ser retardada devido ao oxalato, um metabolito da OXA, com capacidade de modificar as propriedades funcionais destes canais. Estas modificações resultam num estado aberto prolongado dos mesmos e hiperexcitabilidade dos neurónios sensoriais a nível dos gânglios da raiz dorsal. Para além disso, estes canais desempenham um papel crucial no desenvolvimento da dor, dado serem essenciais na transdução inicial de estímulos sensoriais e importantes na libertação de neurotransmissores a nível dos terminais dos neurónios sensoriais [58, 59, 61, 63]. De facto, os gânglios da raiz dorsal são especialmente suscetíveis a fármacos utilizados na quimioterapia, pois como não se encontram no sistema nervoso central (SNC), não estão protegidos pela barreira hemato-encefálica [64].

Relativamente aos canais de potássio (K^+), na presença de neuropatia induzida por OXA, encontra-se descrito o aumento da expressão de canais de K^+ pró-excitatórios, como os canais ativados por hiperpolarização. Para além disso, está descrito a diminuição da expressão de canais como o *TWIK-Related* K^+ *Channel 1* (TREK-1) e *TWIK-related arachidonic acid-stimulated* K^+ *channel* (TRAAK), responsáveis pela manutenção do potencial de ação em repouso, diminuindo processos de despolarização e excitabilidade celular. Consequentemente, estando a expressão destes canais diminuída, ocorre uma hipersensibilização dos neurónios sensoriais e hiperexcitabilidade neuronal [58, 59, 65-67].

Adicionalmente, uma vez que o oxalato se trata de um quelante de cálcio (Ca^{2+}), a sua presença leva à diminuição destes iões a nível extracelular, com consequente desregulação da homeostase. Tendo em conta esta desregulação, ocorre um aumento da entrada de Na^+ para o meio intracelular, pelo que este aumento contribui para a hiperexcitabilidade da membrana e alteração da expressão genética das células da glia. Um outro mecanismo proposto envolve a regulação positiva da subunidade α2δ dos canais de cálcio dependentes da voltagem, a nível da medula espinal e dos gânglios da raiz dorsal, o que está associado a uma maior entrada de cálcio e maior libertação de neurotransmissores excitatórios [58, 59, 68, 69].

Um outro fator importante no desenvolvimento da neuropatia diz respeito aos transportadores de cobre (CTRs) e aos transportadores de catiões orgânicos (OCTs). Estudos descrevem que a expressão destes transportadores a nível dos gânglios da raiz dorsal está aumentada, o que resulta num *uptake* e acumulação de OXA, contribuindo para o desenvolvimento da neuropatia [59, 68, 70, 71].

Por último, há envolvimento das células da glia na dor neuropática induzida pela OXA, na medida em que após administração deste fármaco, verifica-se uma ativação a nível da microglia e dos astrócitos das zonas supra-espinais e da medula espinal que estão envolvidos na modulação da dor. Para além disso, ocorre ativação de células imunitárias com consequente libertação de citoquinas pró-inflamatórias, o que resulta na hiperexcitabilidade dos neurónios periféricos e na sensibilização dos nocicetores [58, 67].

Conclusão:

A presente atividade teve como principal objetivo a compreensão dos mecanismos subjacentes ao desenvolvimento da neuropatia periférica aguda induzida pela OXA. Até ao momento, destaco a ausência de recomendações por parte da *American Society of Clinical Oncology* da utilização de fármacos que previnam esta reação adversa [67]. Assim, dada a elevada prevalência desta em doentes com cancro colorretal, são necessários mais estudos que tenham

como objetivo o desenvolvimento de estratégias com vista à sua prevenção ou tratamento de forma eficaz.

3.3 Atividade 3 - Administração de uma formulação intravenosa de imunoglobulina G específica do vírus varicela-zóster

Contextualização:

A varicela trata-se de uma infeção causada pelo vírus varicela-zóster (VVZ), constituindo-se como um fator de risco acrescido de doença severa, especialmente em crianças e adultos imunocomprometidos, podendo levar à morte [72, 73]. Neste sentido, a doentes oncológicos que ainda não tenham desenvolvido esta infeção, quando expostos a este vírus, é-lhes rapidamente administrado uma formulação intravenosa de imunoglobulina (Ig)G específica do VVZ. Esta administração está recomendada como profilaxia pós-exposição, de modo a prevenir ou atenuar a infeção nestes indivíduos imunocomprometidos [73]. No caso do IPOPFG, EPE, a imunização passiva disponível consiste na administração de Varitect® CP (*Biotest*, Alemanha), uma aquisição recente pelos serviços farmacêuticos.

Como se trata de um medicamento hemoderivado, esta prescrição deve ser efetuada segundo o anexo que se encontra no Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro [43]. Neste sentido, os serviços farmacêuticos receberam uma prescrição médica para dispensa desta formulação. Contudo, foram contactados posteriormente pelo serviço de enfermagem da pediatria com algumas dúvidas relativamente à velocidade de perfusão que devia ser adotada para administração desta formulação, para uma criança com 20 kg.

Desenvolvimento/ Intervenção:

Após a exposição a este vírus, a administração profilática deve ocorrer o mais rápido possível, idealmente até às 96 horas após a exposição [74, 75]. No entanto, por parte do serviço de pediatria surgiram questões relativamente ao ritmo de perfusão a que esta formulação deveria ser administrada e reações adversas frequentes, pelo que iniciei uma pesquisa no sentido de encontrar as respostas a estas questões.

Tendo em conta a ausência de suporte bibliográfico relativamente ao uso desta formulação, foi necessário o contacto dos serviços farmacêuticos com o laboratório produtor *Biotest*. De acordo com a informação fornecida pelo laboratório, para profilaxia, esta formulação deve ser administrada inicialmente à velocidade de perfusão de 0,1 mL/hora por kg de peso corporal até 1 mL/hora por kg de peso corporal. Partindo da velocidade de 0,1 mL/hora/kg, esta vai duplicando a

cada 10 minutos, até à velocidade de perfusão final. Deste modo, para uma criança de 20 kg o débito de perfusão inicial será de 2 mL/h, até 25 mL/h, tal como demonstrado na **tabela 3**. Durante a infusão, o paciente deve ser alvo de monitorização, devendo-se, no caso de ocorrência de efeitos adversos, como reações de hipersensibilidade, diminuir a velocidade de perfusão ou proceder à sua interrupção. Durante o período de infusão, reações adversas como dor de cabeça, vómitos, náuseas e febre estão descritas como ligeiras e transitórias [75].

Tabela 3. Débito e ritmo de perfusão de Varitect® CP para paciente de 20 kg.

Débito de perfusão mL/h	Velocidade de perfusão
2 mL/h	0,1 mL/kg/h
4 mL/h	0,2 mL/kg/h
8 mL/h	0,4 mL/kg/h
16 mL/h	0,8 mL/kg/h
25 mL/h	1,0 mL/kg/h

Conclusão:

Tendo em conta o número crescente de indivíduos de alto risco, como doentes oncológicos, têm surgido cada vez mais a procura de estratégias seguras de imunização passiva após exposição ao VVZ, de modo a evitar severas complicações no futuro. No entanto, e tal como foi verificado através desta atividade, existem ainda poucos dados publicados acerca do modo de utilização de Varitect® CP o que, múltiplas vezes, gera dúvidas e leva a erros de administração. Neste sentido, o farmacêutico hospitalar surge para que se possam minimizar estes erros, na medida em que se apresenta como um profissional de saúde capaz de, com base na procura em fontes de informação, chegar a dados com evidência científica, contribuindo para a segurança da comunidade.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico: tezepelumab

A relevância do tema na Farmácia Comunitária

A asma caracteriza-se por uma inflamação respiratória crónica, a qual afeta, com base num estudo recente, aproximadamente 7% da população portuguesa, de todas as faixas etárias [76, 77]. Já a nível da asma severa, esta afeta aproximadamente 10% dos adultos e 2,5% das crianças a nível mundial [78].

Ao longo dos últimos anos, tem-se verificado uma tendência crescente na prevalência da asma, permanecendo o seu diagnóstico um desafio, o que resulta consequentemente num sobre e subdiagnóstico [79-81]. Um estudo elaborado no Canadá revelou que de 613 adultos com diagnóstico de asma, após novo diagnóstico, 33% não apresentavam os critérios de diagnóstico desta patologia [82]. O mesmo ocorre com o subdiagnóstico, no qual um estudo descreve que de 910 indivíduos avaliados para diagnóstico da asma, 73 apresentavam esta patologia [83]. Para além da dificuldade verificada muitas vezes no diagnóstico, uma outra objeção prende-se com o controlo que os indivíduos apresentam desta doença. Neste sentido, um estudo nacional sobre o controlo da asma verificou que 57% dos doentes apresentavam a doença controlada. Salienta-se que, dos doentes com asma não controlada, 88% consideravam que teriam a doença controlada [76].

Os erros generalizados de diagnóstico e a falta de controlo da doença estão associados a um elevado peso económico, dada a utilização de medicamentos desnecessários, culminando, por sua vez, com a interferência da asma na qualidade de vida humana [76, 84]. Desta forma, o aconselhamento do farmacêutico comunitário revela um papel essencial no que toca à adesão correta à terapêutica do utente bem como a avaliação da necessidade de consultas médicas.

No decorrer do meu estágio curricular na Farmácia Moreno, fui contactando com alguns utentes que apresentavam diagnóstico e terapêutica direcionada a esta patologia, mas que mesmo assim, ainda manifestavam sintomas que por vezes interferiam com a sua qualidade de vida. Referiam apresentar tosse irritativa rotineira, principalmente durante a noite, a qual afetava a qualidade de sono. Um dos utentes que apresentava esta sintomatologia, afirmou conhecer o nome do anticorpo tezepelumab, não compreendendo, porém, a sua utilidade na asma. Deste modo, para conseguir responder às dúvidas que o utente me colocou, foi necessária a realização de uma pesquisa que, perante o utente foi breve, mas que mais tarde necessitou do meu estudo na possibilidade do utente regressar com dúvidas. Neste sentido, comecei por pesquisar acerca do

controlo dos sintomas da asma, a sua fisiopatologia e arsenal terapêutico, tendo-me focado maioritariamente na asma severa e na utilização do tezepelumab. Também assim procurei compreender em que pontos é que o farmacêutico comunitário pode ser uma mais valia no controlo desta patologia. Com esse objetivo, realizei a pesquisa bibliográfica que se segue, servindo de base ao tema estudado e que foi apresentado à equipa da Farmácia Moreno (**Anexo 3**).

A sintomatologia, classificação e fisiopatologia da asma

Clinicamente, a asma caracteriza-se por sintomas como pieira, tosse, sensação de aperto no peito e dificuldade respiratória, na qual ocorre uma inflamação crónica das vias aéreas inferiores e consequente obstrução destas mesmas vias [85-87]. Pode ser classificada como intermitente ou persistente, podendo esta se alterar ao longo do tempo. Dentro da asma persistente, esta divide-se em três categorias: ligeira, moderada e severa. Na **figura 1** encontra-se descrita a frequência dos sintomas e o valor de volume expiratório forçado num segundo (VEF_1) que as distingue [88].

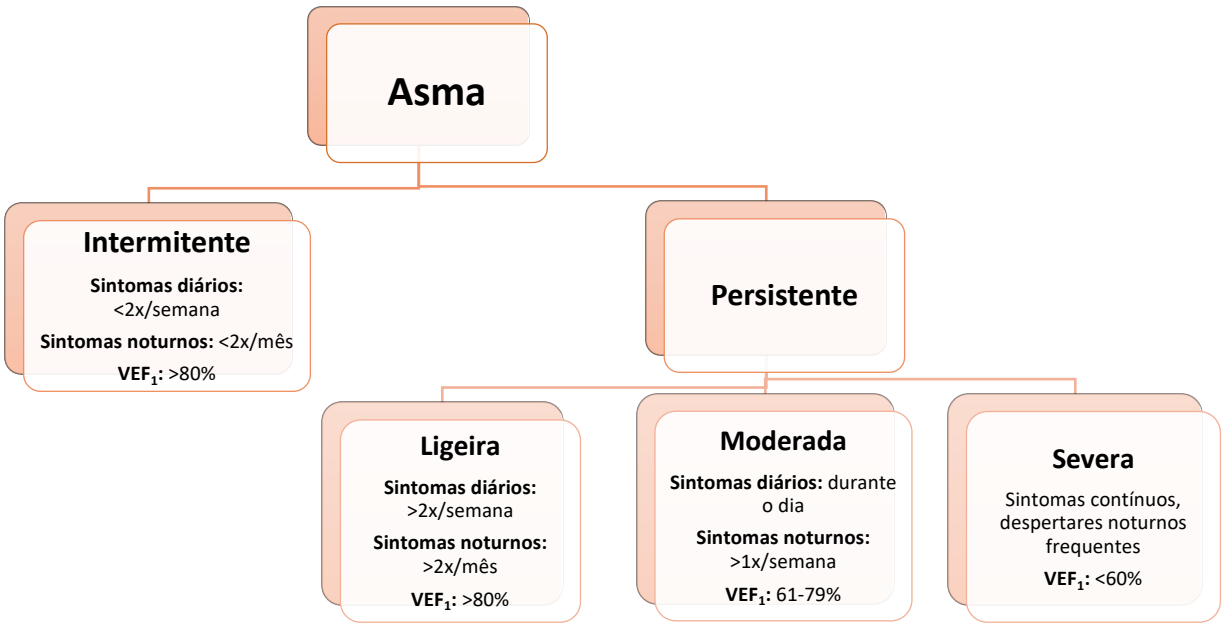


Figura 1. Classificação da asma quanto à duração. Adaptado de [52]. VEF_1: Volume Expiratório Forçado num Segundo.

Mais recentemente, e ao contrário da classificação fenotípica da asma alérgica e não alérgica, a classificação da asma severa tem vindo a evoluir para a classificação de endótipos da asma [89, 90]. Esta classificação inclui dois grupos principais: tipo 2-alto (T2-alto), devido ao papel

principal das células T-*helper* tipo 2 (Th2) e o tipo 2-baixo (T2-baixo) devido à ausência de células Th2 [89]. Assim, endótipo, surge como um novo termo, que se caracteriza por mecanismos moleculares específicos que podem levar a diferenças na capacidade de resposta a intervenções terapêuticas [89, 91].

O subtipo T2-alto apresenta-se essencialmente por uma elevada eosinofilia das vias respiratórias, associada a um aumento da contagem de eosinófilos no sangue, elevadas frações de óxido nítrico exalado, sendo a via das células Th2 a principal via de inflamação envolvida [78, 89, 92]. Este endótipo é o mais prevalente em doentes com asma severa [93]. Neste subtipo de asma, as células epiteliais são reconhecidas como imunologicamente ativas, sendo responsáveis por mediar respostas inflamatórias a estímulos externos [89]. Tanto a via da imunidade inata, que tem por base o epitélio das vias respiratórias, como o sistema imune adaptativo, desempenham papéis relevantes na fisiopatologia deste endótipo [92, 94]. No caso dos indivíduos asmáticos, com a exposição a alergénios, poluentes transportados pelo ar, fumo de cigarro, bactérias, vírus, bem como substâncias químicas e físicas irritantes, pode ocorrer a perda do contacto célula-célula, o que faz com que uma grande percentagem destes indivíduos apresente a barreira epitelial alterada [89, 92]. De facto, a redução da integridade da barreira epitelial torna mais acessível o acesso de alergénios, microrganismos e outras substâncias ao tecido do estroma, contribuindo, deste modo, para a patogénese desta doença [92]. As células epiteliais das vias respiratórias atuam como células sentinela, uma vez que expressam uma panóplia de recetores tais como *toll-like-receptors* (TLRs), *nucleotide binding oligomerization domain like receptor, C-type lectin receptors, purinergic receptor* e *protease-activated receptors* [89].

Após a exposição a agentes externos, desenvolve-se a produção de citoquinas do sistema imune inato como a interleucina (IL)-25, a IL-33 e a linfopoietina do estroma tímico (TSLP), também denominadas de alarminas [89, 92, 95]. Por sua vez, a IL-33 e a IL-25 ativam principalmente células linfoides inatas do tipo 2 (ILC2), enquanto que a TSLP, adicionalmente estimula as células apresentadoras de antigénios, nomeadamente células dendríticas [92]. Por um lado, as ILC2 levam à produção de grandes quantidades de citoquinas IL-5 e IL-13 e, por outro lado, devido ao sistema imune adaptativo ocorre libertação de células Th2, que contribuem para a produção de citoquinas IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 [94, 95]. Devido às elevadas quantidades de IL-4 e IL-13 segregadas, ocorre diferenciação das células T *naive* (Th0) para o fenótipo Th2, que por sua vez contribui ainda mais para a libertação de citoquinas pró-inflamatórias [95-97]. Adicionalmente, as citoquinas IL-4 e IL-13 levam ao recrutamento de basófilos, eosinófilos e mastócitos, mediando também o *switch* pelas células B de imunoglobulinas para IgE [94, 95]. Com a ligação da IgE aos mastócitos, há a estimulação da libertação de grânulos tóxicos. Para além disso, ocorre a desgranulação dos eosinófilos, que promovem a libertação de proteínas tóxicas e contribuem para a

hiperresponsividade e remodelação das vias aéreas [98]. Por sua vez, devido à elevada atividade de IL-4 e IL-13 ocorre a secreção de periostina pelas células epiteliais. Esta desempenha um papel na remodelação das vias aéreas, na desgranulação de eosinófilos, na fibrose subepitelial e na regulação da produção de muco [92, 98]. Por último, os eosinófilos e os mastócitos são responsáveis por segregar leucotrienos e prostaglandina D2, que estimulam as células ILC2, levando assim a um ciclo contínuo da resposta inflamatória [98].

Por outro lado, o subtipo T2-baixo é mais complexo, pelo que o conhecimento acerca deste é ainda limitado, não tendo sido identificados, até à data, biomarcadores específicos [92, 99]. É caracterizado pela ausência de eosinofilia, pela ausência de citoquinas Th2 e níveis baixos ou normais de óxido nítrico exalado [89, 92, 99]. Para além disso, está associado a tabagismo, obesidade, início mais tardio da patologia, sintomatologia mais significativa e maior necessidade de medicação [89, 99, 100]. Geralmente, apresentam uma maior resistência aos corticosteroides inalados (ICS) e complicações secundárias quando estes medicamentos são recorrentemente administrados, durante um longo período de tempo, podendo ocorrer agravamento da obesidade e da própria doença [99, 100].

A asma T2-baixa identifica-se na maior parte dos casos como uma inflamação neutrofílica ou paucigranulocítica das vias aéreas [99, 101]. Nos casos de asma neutrofílica, verifica-se um aumento de recetores TLRs, que devido à sua ativação determinam a mudança de fenótipo de célula Th0 para T-*helper* tipo 1 (Th1) e T-*helper* tipo 17 (Th17). A ativação de células Th1 leva a uma inflamação associada à via imunitária do tipo 1, mediada pelo interferão (IFN) -γ. Já a ativação das células Th17 está associado à via imunitária do tipo 3 e leva à libertação de citoquinas pró-inflamatórias como IL-17 A, E, F e IL-22 que, por sua vez, levam à produção de neutrófilos [92, 99, 100, 102]. A asma paucigranulocítica caracteriza-se por um baixo grau de inflamação, marcada por uma baixa contagem de eosinófilos e neutrófilos. Para além disso, este subtipo de asma é caracterizado pelo envolvimento de mastócitos, células musculares lisas das vias aéreas e fibroblastos [96]. Neste caso, os tratamentos estabelecidos para a supressão de ambos os padrões inflamatórios anteriormente abordados não são eficazes no controlo sintomático deste subtipo de asma [102].

Os mecanismos fisiopatológicos acima explorados encontram-se representados na **figura 2**.

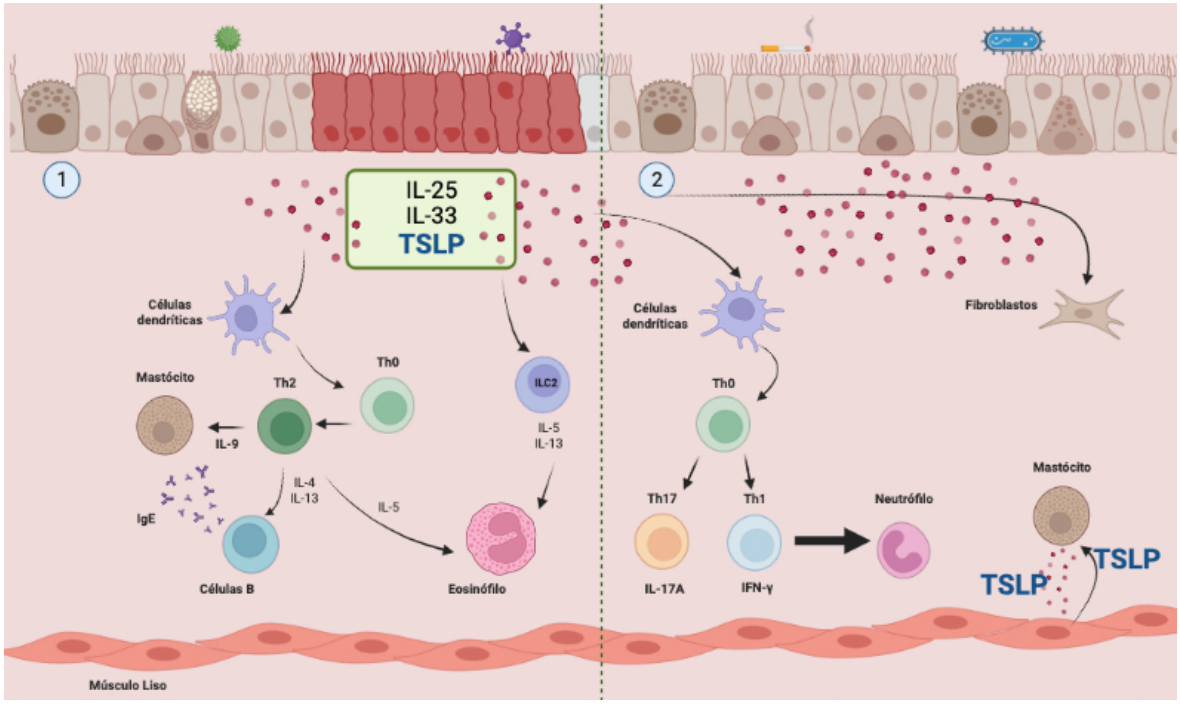


Figura 2. Mecanismos fisiopatológicos da asma: **1-** Asma T2-alta e **2-** Asma T2-baixa. Adaptado de [100, 102]. | IFN-γ: Interferão-γ; IgE: Imunoglobulina E; IL: Interleucina; ILC2: Células linfoides inatas do tipo 2; Th0: T *naive*; Th1: T-*helper* tipo 1; Th2: T-*helper* tipo 2; Th17: T-*helper* tipo 17; TSLP: Linfopoietina do estroma tímico.

O tratamento da asma para adultos, de acordo com as recomendações da *Global Initiative for Asthma*

De modo a obter o melhor controlo sintomatológico da asma em cada doente, o tratamento deve incluir estratégias farmacológicas e não farmacológicas.

Começando pelo tratamento não farmacológico, este tem como foco melhorar determinados hábitos, evitar fatores desencadeadores e, assim melhorar o controlo sintomatológico e prevenir riscos futuros [77, 103]. Hábitos tabágicos devem ser evitados e, além disso, uma dieta equilibrada, a prática de exercício físico e a manutenção de peso adequado devem ser sempre incentivadas pelas vantagens que acrescentam à saúde do indivíduo asmático. Estratégias de relaxamento e respiração podem ser vantajosas [77, 103, 104].

Quanto ao tratamento farmacológico, a terapêutica é distinguida em cinco degraus terapêuticos. Estes degraus estão diretamente relacionados com os sintomas e agudizações que o indivíduo apresenta, sendo definidos com o objetivo de se obter mais benefícios a nível do controlo da sintomatologia e da redução das agudizações identificadas no doente [77]. Atualmente, a *Global Initiative for Asthma* (GINA) recomenda para a farmacoterapia da asma, em adultos, duas vias diferentes: preferencial e alternativa. Para além disso, cada uma destas vias pode ser dividida em

duas categorias diferentes, terapêutica de manutenção e terapêutica de alívio [77, 103]. Por um lado, na via preferencial, um paciente, independentemente do degrau terapêutico, utiliza uma dose baixa de ICS e formoterol, num único inalador, para terapêutica de alívio e como terapêutica anti-inflamatória. Assim, nos degraus terapêuticos de 1 a 2, esta via caracteriza-se pela utilização de baixas doses de ICS com formoterol, quando necessário. Nos degraus 3 e 4, os pacientes necessitam da inalação de ICS e formoterol como tratamento de manutenção. Já no degrau 5, considera-se o aumento da dose desta última, com a adição de um antagonista muscarínico de longa duração (LAMA) e a referenciação para um médico especialista. É de realçar que, atualmente, já não é recomendado pela GINA o tratamento apenas com um agonista adrenérgico β_2 de curta duração (SABA), pois quando comparada com as recomendações atuais, verifica-se um risco aumentado de exacerbações e um controlo sintomático semelhante [77, 103, 104].

Por outro lado, a via alternativa é uma possibilidade quando a via preferencial não é uma opção ou no caso de boa adesão e asma bem controlada com a terapêutica atual. No degrau 1, está recomendado uma baixa dose de ICS aquando da administração de um SABA. No degrau 2, recomenda-se uma baixa dose de ICS em manutenção, enquanto que do degrau 3 a 5, para além da administração de ICS, acrescenta-se um agonista adrenérgico β_2 de longa duração (LABA), aumentando de dose gradualmente, de acordo com o degrau terapêutico. No degrau 5, tal como na via preferencial, destaca-se o aumento da dose de ICS-LABA, a adição de um LAMA e referenciação para um médico especialista. Como terapêutica de alívio, é utilizado unicamente um SABA, diferenciando-se da via anterior. De facto, esta recomendação atual baseia-se num ensaio clínico que demonstrou que uma utilização extensiva desta classe terapêutica está associada a um risco aumentado de exacerbações, quando comparado com a terapêutica ICS em conjunto com um SABA, sendo o propósito restringir ou eliminar a sua utilização em monoterapia [77, 103, 105]. Na **tabela 4** e na **tabela 5** encontram-se as recomendações farmacológicas resumidas acima abordadas.

Tabela 4. Tratamento farmacológico - via preferencial. Adaptado de [77, 103].

		Degrau 1-2	Degrau 3	Degrau 4	Degrau 5
Via preferencial	**Controlo**	Dose baixa de ICS+formoterol, quando necessário	Dose baixa de ICS+formoterol, em manutenção	Dose média de ICS+formoterol, em manutenção	Adicionar LAMA; considerar dose mais alta de ICS+formoterol; referenciar para especialista
	Alívio	Dose baixa de ICS+formoterol, quando necessário			

ICS: Corticosteroides inalados; LAMA: Antagonista muscarínico de longa duração.

Tabela 5. Tratamento farmacológico - via alternativa. Adaptado de [77, 103].

		Degrau 1	Degrau 2	Degrau 3	Degrau 4	Degrau 5
Via alternativa	**Controlo**	Dose baixa de ICS, sempre que inalação de SABA	Dose baixa de ICS, em manutenção	Dose baixa de ICS+LABA, em manutenção	Dose média/alta de ICS+LABA, em manutenção	Adicionar LAMA; considerar dose mais alta de ICS+formoterol; referenciar para especialista
	Alívio		SABA, quando necessário			

ICS: Corticosteroides inalados; LABA: Agonista adrenérgico β_2 de longa duração; LAMA: Antagonista muscarínico de longa duração; SABA: Agonista adrenérgico β_2 de curta duração.

A asma severa e a utilização de novo medicamento biológico: tezepelumab

A asma severa é definida pela necessidade de tratamento com ICS em doses elevadas juntamente com um LABA ou outro fármaco de manutenção, de modo a prevenir que se torne "não controlada" ou que se mantém "não controlada" apesar da terapêutica [104, 106]. Estes indivíduos apresentam sintomas persistentes com consequente qualidade de vida reduzida, uma maior utilização dos cuidados de saúde, hospitalização e morte [78]. Apesar das *guidelines* padrão para o tratamento, que incluem inalação de corticosteroides e LABA ou administração de corticosteroides

orais, muitos doentes não apresentam a doença controlada, necessitando de outras opções terapêuticas [107].

Novos tratamentos farmacológicos para estes doentes passam por medicamentos biológicos baseados na utilização de anticorpos monoclonais dirigidos a IgE, IL-5, IL-4 e IL-13, que se apresentam como uma solução para indivíduos com asma severa T2-alta mas não para indivíduos com asma severa T2-baixa [96]. Em oposição, o medicamento biológico Tezspire®, constituído pelo anticorpo monoclonal totalmente humano tezepelumab, surge como uma nova opção terapêutica para a asma severa T2-alta, bem como para a asma severa T2-baixa [108]. Tal foi verificado em dois ensaios clínicos, o ensaio PATHWAY e NAVIGATOR, com a administração subcutânea de 210 mg de tezepelumab de 4 em 4 semanas [109-111]. O Tezspire® foi aprovado a setembro de 2022 pela Agência Europeia do Medicamento em formato de seringa pré-cheia, tendo sido, mais recentemente, aprovado para autoadministração, na União Europeia, em formato de caneta pré-cheia [112]. Este anticorpo está indicado em indivíduos com idade igual ou superior a 12 anos que apresentem asma severa, para o tratamento adjuvante de manutenção. A sua utilização destina-se a doentes que apresentem sintomas inadequadamente controlados, apesar das doses elevadas de ICS associados a outro medicamento para tratamento de manutenção [108].

Quanto ao seu mecanismo de ação, o tezepelumab é direcionado à TSLP, impedindo a ligação deste com o seu recetor (TSLPR), bloqueando assim, todos os efeitos da TSLP através de células Th2 e da via da imunidade inata. Por conseguinte, reduzirá as citoquinas e os biomarcadores associados à inflamação das vias aéreas [93, 109]. Como é possível visualizar na **figura 2**, a TSLP é uma citoquina inata derivada das células epiteliais, ocupando uma posição superior na cascata inflamatória da asma, o que a torna um alvo farmacológico atrativo para atuar nos três subtipos de asma acima abordados [113]. Esta citoquina apresenta duas variantes, uma isoforma longa e uma curta, que são reguladas por diferentes promotores de genes, respondendo a diferentes padrões ambientais [96, 109]. Enquanto que a primeira se caracteriza por desempenhar um papel homeostático, a segunda é induzida por estímulos pró-inflamatórios [96].

Assim, quando ocorre a ligação da TSLP ao TSLPR, há por sua vez, o recrutamento do recetor-α da IL-7 (IL-7Rα), levando à formação de um heterodímero TSLP/TSLPR/IL-7Rα [96]. Este complexo leva à ativação de diversas vias de sinalização intracelular, que consequentemente conduzem à produção de citoquinas pró-inflamatórias [96, 97]. Após secretada, a TSLP prolonga, adicionalmente, o tempo de semivida da ILC2, estimulando-a a produzir elevadas quantidades de IL-5 e IL-13. Assim, o tezepelumab restringe a produção das citoquinas, acima mencionadas, que são libertadas pelas células Th2 e ILC2, o que se manifesta por um decréscimo de IgE sérica total e uma diminuição rápida de óxido nítrico exalado. Diminuindo a IL-5, o tezepelumab diminui

marcadamente os níveis de eosinófilos, enquanto que a redução de IL-9 contribui para o decréscimo no número de mastócitos. Em adição, diminuindo a IL-13, a utilização do tezepelumab permite inibir a hiperplasia das células caliciformes, a hipersecreção de muco e a hiperresponsividade brônquica [95, 96, 114]. Para além disso, a TSLP apresenta um papel importante na regulação das funções dos eosinófilos, na ativação de basófilos e na produção de prostaglandina D2 pelos mastócitos, mecanismos estes que se encontram inibidos com a utilização do tezepelumab [96]. Neste sentido, tendo em conta estes mecanismos, compreende-se o papel fisiopatológico que a TSLP desempenha na asma severa T2-alta. Por último, a TSLP também se revela crucial na asma severa T2-baixa, como já foi mencionado acima, uma vez que é responsável pela estimulação de células dendríticas, na diferenciação das células Th0 para a Th1 e Th17, pela sua capacidade de ativação de mastócitos e de influenciar as funções das células musculares lisas das vias aéreas e fibroblastos. Deste modo, a administração de tezepelumab está associada a benefícios a nível da diminuição do risco de exacerbações, apresentando ainda, capacidade de melhorar a função pulmonar [96, 97, 114].

Considerações finais

O tezepelumab apresenta-se como uma nova e única alternativa farmacológica no tratamento da asma severa, patologia essa que se revela prejudicial na qualidade de vida destes indivíduos. De facto, este anticorpo monoclonal destaca-se dos restantes medicamentos biológicos pela sua capacidade de atuar a montante na cascata de inflamação da asma, caracterizando-se principalmente pela ausência de limitações de biomarcadores, mostrando-se eficaz tanto na asma T2-alta como na asma T2-baixa. Este bloqueador da TSLP, tal como a grande parte das terapêuticas atuais para a asma severa, dirige-se maioritariamente para a asma T2-alta, uma vez que esta apresenta um mecanismo já bem compreendido. No entanto, e dada a ausência da total compreensão do mecanismo subjacente à asma T2-baixa, continuam a ser necessários esforços por parte da comunidade científica que visem a compreensão deste mecanismo, de modo a que se aumente o leque de fármacos direcionados a este endótipo.

Tema 2 – Acne vulgar, tratamento com isotretinoína e depressão fármaco-induzida

A relevância do tema na Farmácia Comunitária

Acne vulgar, mais comumente conhecida como acne, apresenta-se como uma doença inflamatória crónica da unidade pilossebácea, que inclui a glândula sebácea, haste capilar e folículo piloso, resultando em lesões não inflamatórias seguidas de lesões inflamatórias [115-118]. Segundo um estudo do *Global Burden of Disease*, a acne encontra-se na oitava posição de doenças mais prevalentes, apresentando uma prevalência de 9,4% a nível mundial [116-119]. Esta doença afeta maioritariamente adolescentes, apresentando em Portugal uma prevalência superior a 80% nos indivíduos com idades entre os 12 e os 24 anos [120]. No entanto, muitas vezes persiste na idade adulta, manifestando-se em 26% das mulheres e 12% dos homens [121]. Devido à sua elevada taxa de recorrência, às manifestações agudas e à sua duração prolongada, a acne é caracterizada pelo *stress* emocional e ansiedade que provoca com consequentes efeitos sociais e psicológicos negativos no dia a dia destes doentes, apresentando repercussões diretas na qualidade de vida dos mesmos [117, 120, 121].

Ao longo do meu estágio na Farmácia Moreno, uma utente com idade entre os 20 e 30 anos manifestou um agravamento da sua condição de acne, tendo iniciado a medicação oral de isotretinoína. Solicitou ajuda na farmácia após algumas semanas de ter iniciado este tratamento, uma vez que se sentia mais deprimida e desmotivada nas suas tarefas diárias, questionando se havia relação entre o novo fármaco e o quadro que apresentava. Com o intuito de compreender a relação entre este fármaco e os efeitos que provoca a nível do SNC e, consequentemente conseguir responder o mais corretamente possível à utente em questão, realizei a pesquisa bibliográfica que se segue.

Classificação e tratamento da acne

A acne pode ser classificada tendo em conta o tipo de lesão, a sua distribuição e gravidade, dividindo-se em ligeira caracterizada por comedões, ligeira a moderada caracterizada por pápulas e pústulas, moderada ou severa caracterizada por nódulos, pelo que o seu tratamento basear-se-á na sua classificação [122].

O tratamento farmacológico da acne apresenta como objetivos o controlo da doença e tratamento de lesões existentes [117]. Assim, o peróxido de benzoílo e os retinoides tópicos, como o adapaleno e a tretinoína estão indicados para casos ligeiros e ligeiros a moderados, enquanto que

medicamentos sistémicos como terapia hormonal e antibióticos orais encontram-se indicados para casos moderados, sendo a isotretinoína o fármaco mais utilizado para a acne moderada e severa [118, 122].

Fisiopatologia da acne

Esta patologia ocorre essencialmente devido ao aumento da atividade das glândulas sebáceas com consequente aumento da produção de sebo e alteração da composição do mesmo, como consequência da desregulação do microambiente hormonal, da hiperqueratinização do folículo, colonização bacteriana por *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) e por fim, mecanismos inflamatórios que envolvem a imunidade inata e adaptativa. Uma das principais características consiste no desenvolvimento de comedões abertos e fechados, pústulas, pápulas eritematosas e nódulos, que ocorrem mais usualmente a nível da face, podendo-se estender ao pescoço e tronco [115, 116, 119, 123].

À medida que a produção de sebo e de queratinócitos intra-foliculares aumenta, ocorre obstrução da unidade pilossebácea, contribuindo posteriormente para a origem de microcomedões e comedões [116, 123]. Para além disso, ocorre colonização por *P. acnes* e libertação de mediadores inflamatórios na derme, contribuindo para as lesões inflamatórias [123]. *P. acnes* é responsável pela libertação de agentes inflamatórios como proteases, que lesam a parede folicular, lipases que hidrolisam triglicerídeos em ácidos gordos livres e proteínas imunogénicas que são responsáveis pelo recrutamento de linfócitos $CD4^+$ numa fase inicial da inflamação. Mais tarde, ocorre o recrutamento de neutrófilos e monócitos para a zona afetada [116, 123, 124]. Adicionalmente, os ácidos gordos resultantes da hidrólise, como o ácido palmítico, juntamente com a presença do agente etiológico *P. acnes*, favorecem a ativação do TLR-2 nos queratinócitos, o que consequentemente contribui para a indução da libertação de IL-1β. Já o ácido oleico em conjunto com o referido agente etiológico, estimula a proliferação de queratinócitos e induz a sinalização de IL-1α [116, 125]. Para além disso, este microrganismo contribui para o recrutamento das citoquinas pró-inflamatórias IL-8 e IL-12 graças ao reconhecimento de padrões moleculares por parte do TLR-2 e interage igualmente com outras moléculas do sistema imune inato, como péptidos antimicrobianos [123, 125]. A IL-8 destaca-se pela sua capacidade de recrutamento de neutrófilos, ao passo que a IL-12 contribui para o desenvolvimento de uma resposta imune Th1. Relativamente aos péptidos antimicrobianos, estes incluem as α e β-defensinas, proteínas que aderem à superfície do agente etiológico, e formam poros nas membranas celulares do mesmo, desempenhando assim a sua ação antimicrobiana. Além desta ação, estes péptidos estão envolvidos na libertação de citoquinas pró-inflamatórias [124]. Consequentemente, são ativados

diversos genes responsáveis pela secreção de metaloproteinases da matriz. Esta secreção de metaloproteinases contribui para o aumento da rotura folicular e consequente invasão de linfócitos $CD4^+$ culminando com a difusão da inflamação pela derme [115, 123, 124]. De salientar o papel do *P. acnes* na indução de respostas imunitárias Th1 e Th17, por parte de linfócitos $CD4^+$, com consequente libertação de citoquinas IL-17A e IFN-γ [115, 124, 126].

Dos retinoides à isotretinoína

O ácido 13-*cis* retinoico, mais vulgarmente conhecido como isotretinoína está indicado para o tratamento das formas de acne graves, nodulares e extensas, resistentes às terapêuticas convencionais, tendo sido descoberta em 1955 e aprovada na União Europeia em 1983 [116, 127, 128]. Este fármaco atua nas vias fisiopatológicas da acne, isto é, diminui a produção de sebo, a hiperqueratinização ao nível do folículo, a colonização bacteriana por *P. acnes*, apresentando ainda um efeito anti-inflamatório. Estes mecanismos realçam o facto de este ser o único medicamento que apresenta como alvo todos os fatores causais da patologia [115, 116, 129]. Assim, a isotretinoína caracteriza-se pelo seu efeito definitivo a nível da evolução da doença, apresentando uma taxa de sucesso de aproximadamente 85%, devendo o tratamento ser realizado durante 16 a 24 semanas [115].

A isotretinoína e o ácido *all-trans* retinoico (ATRA) pertencem à família dos retinoides, derivando da vitamina A. Esta vitamina pode ser obtida através da alimentação, quer seja pela carne ou através de plantas. Caso seja obtida através do consumo de carne, sob a forma de ésteres de retinilo, estes serão posteriormente hidrolisados em retinol. No caso da sua obtenção através de plantas, na forma de β-caroteno, este será clivado em retinaldeído e de seguida reduzido a retinol. Por conseguinte, o retinol circulante é convertido em ATRA, que se ligará às proteínas celulares de ligação do ácido retinoico (CRABP) [130-132].

A isotretinoína trata-se de um isómero da forma mais ativa da vitamina A, o ATRA. Estes dois compostos são interconvertidos *in vivo* e diferem na sua estrutura, uma vez que a isotretinoína apresenta a ligação dupla no carbono 13 em *cis* [130, 133]. Posteriormente, o ATRA, que se encontra ligado às CRABP, é transportado para o núcleo, ligando-se aos recetores do ácido retinoico (RAR) com consequente formação de heterodímeros com os recetores X dos retinoides (RXR). Este complexo ligando-recetor regula a transcrição de genes, devido à sua ligação à sequência de ADN conhecida como elementos de resposta ao ácido retinoico (RARE) [130, 134]. De realçar que, apesar da isotretinoína ter a capacidade de se isomerizar em ATRA, pode estabelecer ligação ao RAR sem sofrer isomerização. Contudo, apresenta uma afinidade menor tendo, consequentemente, uma menor capacidade de induzir a transcrição de genes [130].

Mecanismo de ação da isotretinoína

Os efeitos da isotretinoína podem ser esclarecidos pela paragem do ciclo celular, influenciando a fase G1 e a fase S do mesmo [115]. A isotretinoína exerce os seus efeitos a nível dos sebócitos, nas glândulas sebáceas, através da isomerização em ATRA com posterior ligação aos RAR. Esta ligação leva à formação do heterodímero anteriormente abordado, que induzirá a expressão de genes que codificam fatores de transcrição, como ilustrado na **figura 3** [135, 136]. Dentro destes, destaca-se a capacidade de regulação positiva do fator de transcrição p53 que, consequentemente, promove a expressão de moléculas pró-apoptóticas como os fatores de transcrição *Forkhead box protein O1* (FOXO1) e *Forkhead box protein O3* (FOXO3) a nível nuclear, a proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina-3 (IGFBP3) e o ligando indutor de apoptose relacionado com o fator de necrose tumoral (TRAIL) [135, 136]. Por sua vez, este último é responsável pela ativação de caspases que contribuem para a apoptose [135].

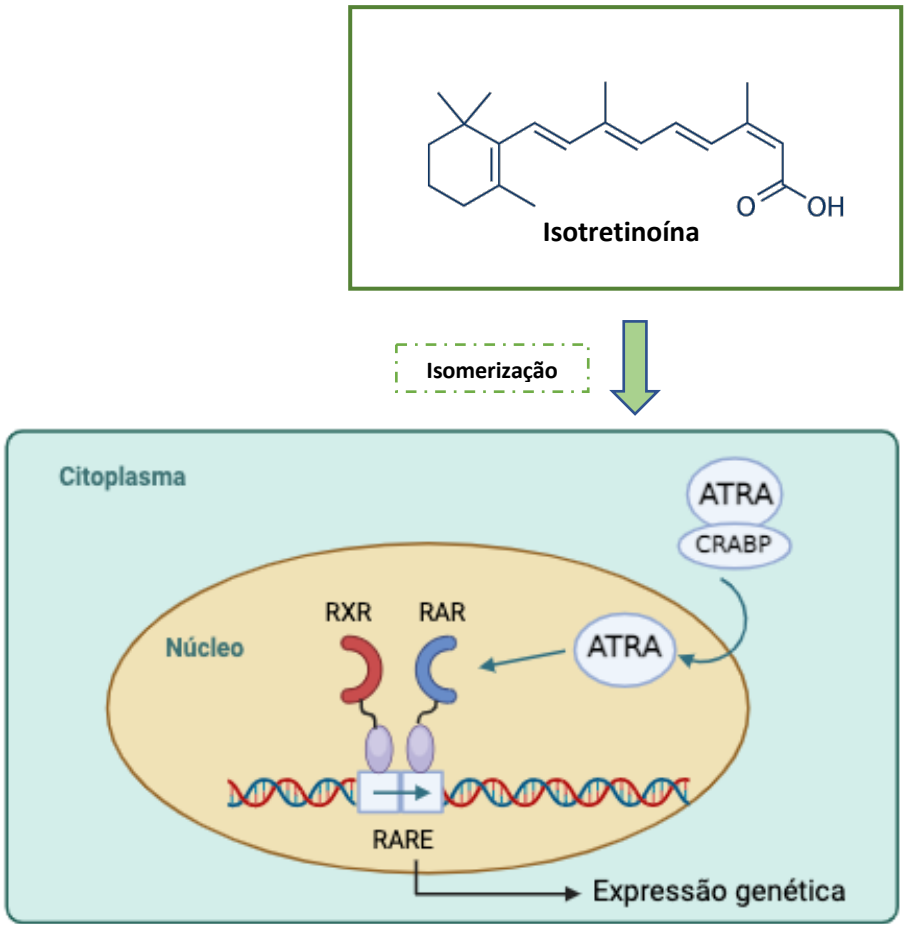


Figura 3. Isomerização da isotretinoína em ATRA, que no citoplasma, se liga à CRABP. De seguida, o ATRA entra no núcleo, ligando-se ao RAR e ao RXR, com consequente formação do heterodímero e ligação à sequência de ADN conhecida como RARE, ativando a transcrição genética. Adaptado de [130]. | ADN: Ácido desoxirribonucleico ATRA: ácido *all-trans* retinoico; CRABP: Proteína celular de ligação ao ácido retinoico; RAR: Recetor do Ácido Retinoico; RARE: Elementos de resposta ao ácido retinoico; RXR: Recetor X dos Retinoides.

Adicionalmente, a proteína ciclina D1, que apresenta um papel relevante na progressão do ciclo celular na fase G1 para S, está diminuída. Por outro lado, a expressão da proteína p21, que se caracteriza pela capacidade de inibir a propagação do ciclo celular em G1, está aumentada. Neste sentido, estes mecanismos contribuem para a diminuição da síntese de ADN [115, 137-139]. Para além disso, a isotretinoína também apresenta uma ação anti-inflamatória devido à sua capacidade de reduzir a libertação de metaloproteinases e a quimiotaxia de monócitos e neutrófilos. Ocorre também uma diminuição da libertação de citoquinas pró-inflamatórias e redução da expressão de TLR-2 [133].

Ação da isotretinoína ao nível do SNC

O heterodímero formado estimula a transcrição de diversos genes, como mencionado anteriormente, que caracteriza o mecanismo de ação deste fármaco para o tratamento da acne. A isotretinoína oral é altamente lipofílica, detendo a capacidade de atravessar a barreira hemato-encefálica [116, 128, 140].

Diversos estudos relatam o papel do ácido retinoico em várias funções nos diferentes sistemas do corpo humano. Dentro destas funções destaca-se o papel fundamental do acido retinoico no desenvolvimento do SNC, nomeadamente na regulação da plasticidade sináptica, da neurogénese e na coordenação de padrões de expressão genética devido à ampla distribuição dos seus recetores a nível do SNC. Além disso, por controlar a transcrição de genes que possuem, por exemplo, a função de regular os tecidos embrionários a nível do coração, na zona craniofacial e no timo, apresenta os efeitos teratogénicos associados à administração de retinoides [130, 131, 134, 141, 142].

De facto, ocorre uma sobreposição entre a distribuição dos recetores dos retinoides ao nível do cérebro e as áreas cerebrais implicadas na fisiopatologia de perturbações psicológicas como a depressão. Os RARs apresentam duas isoformas, RARα e RARβ, sendo os primeiros expressos no tálamo e hipocampo, enquanto que os segundos são expressos no hipotálamo e no corpo estriado, o que justifica as suas influências a nível cerebral. Esta sobreposição permite justificar a relação da isotretinoína, um retinoide sintético, com o desenvolvimento de sintomas depressivos, que tem sido extensivamente relatada desde a introdução deste fármaco no mercado [118, 129-131, 134, 141].

Vários estudos defendem a inibição da neurogénese e a alteração da expressão de neurotransmissores, como a serotonina e a dopamina, como as razões subjacentes à depressão induzida pela isotretinoína [128, 130, 134, 141]. Relativamente à inibição da neurogénese a nível do hipocampo, este é um fator reconhecido responsável pelo aumento do risco de sintomas

depressivos [143]. Apesar do seu mecanismo não estar ainda bem relatado, alguns autores defendem que, sendo o hipocampo uma área cerebral importante nos processos associados à memória e regulação do humor, a diminuição da neurogénese nesta região cerebral provocará alterações nas suas funções [144]. Adicionalmente, encontra-se descrita na literatura a relevância do sistema serotoninérgico na fisiopatologia da depressão, na qual a isotretinoína é responsável pelo aumento de recetores 5-HT_{1A} e de transportadores de recaptação da serotonina. Por conseguinte, ocorre a diminuição dos níveis de serotonina a nível sináptico. Quanto ao sistema dopaminérgico, está descrito o aumento da expressão de recetores de dopamina D2 no corpo estriado, bem como o aumento da atividade da monoamina oxidase B (MAO-B), responsável pela degradação da dopamina, assim como, a redução da expressão da dopamina β hidroxilase (DBH) e da tirosina hidroxilase (TyrH), enzimas essenciais para a síntese de dopamina [130, 134, 145, 146]. Os efeitos da isotretinoína a nível do SNC associados ao desenvolvimento de sintomas depressivos encontram-se explorados na **figura 4**.

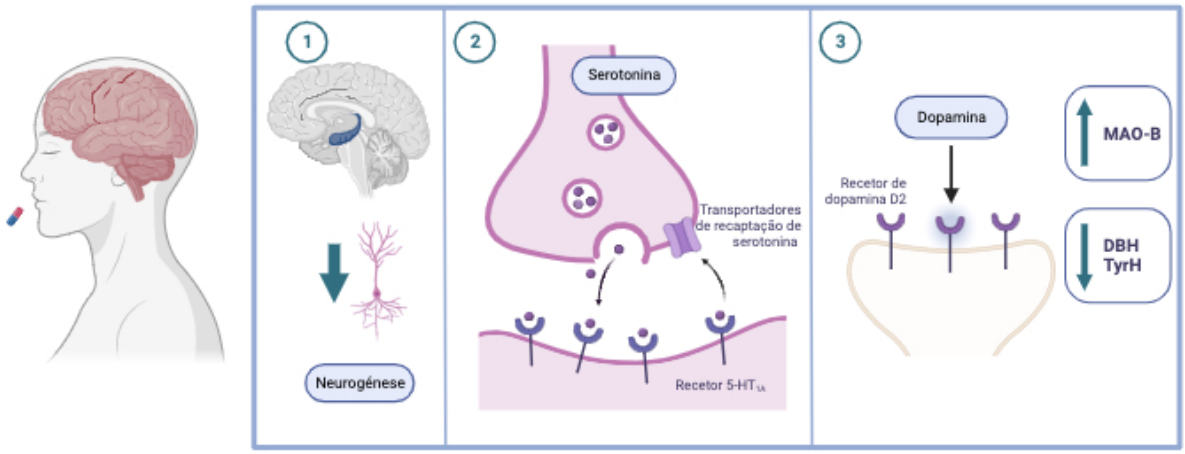


Figura 4. Efeitos da isotretinoína a nível do SNC: **1-** Diminuição da neurogénese a nível do hipocampo; **2-** Neurotransmissão serotoninérgica com aumento de recetores 5-HT_{1A} e de transportadores de recaptação da serotonina; **3-** Sistema dopaminérgico com aumento de recetores de dopamina D2, aumento de MAO-B e diminuição de DBH e TyrH. Adaptado de [130, 143, 144]. | DBH: Dopamina β hidroxilase; MAO-B: Monoamina oxidase B; TyrH: Tirosina hidroxilase.

Por outro lado, as lesões acneicas e as marcas provocadas pela acne são responsáveis por afetar a aparência dos indivíduos, contribuindo para o aumento de sintomatologia depressiva [128]. De facto, alguns autores defendem que a isotretinoína ao ser utilizada para o tratamento da acne, melhora as suas lesões, contribuindo para um aumento da autoestima do indivíduo com consequente diminuição dos sintomas depressivos [118, 128, 131, 147]. Assim, a literatura encontra-se ainda bastante dividida, havendo mecanismos que justificam o desenvolvimento de

sintomas depressivos decorrentes da utilização de isotretinoína e, por outro lado, a própria doença como fator desencadeador desta sintomatologia.

Apesar da presença de sintomas depressivos constituírem uma reação adversa da utilização da isotretinoína pouco frequente, com uma prevalência que varia de 1% a 11%, deve-se ter especial atenção, devendo ser monitorizada [115, 118]. A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, INFARMED I.P, publicou no ano de 2018 a Circular Informativa Nº052/CD/550.20.001 com o assunto "Retinoides – novas recomendações sobre os riscos de teratogenicidade e do foro psiquiátrico", na qual apresenta advertências relativamente à utilização de isotretinoína. Esta circular alerta para o aparecimento de perturbações do foro psiquiátrico como sintomas depressivos e para a vigilância destes mesmos sintomas [147].

Considerações finais

A isotretinoína continua a destacar-se no tratamento da acne pela sua eficácia, sendo por isso considerada como o tratamento de referência para casos de acne moderada a severa, não existindo ainda no mercado medicamentos com eficácia equivalente para o tratamento desta patologia. Desde a sua introdução, têm sido reportados inúmeros casos de efeitos secundários neuropsiquiátricos, nomeadamente de sintomas depressivos.

Na literatura ainda permanece controverso a relação da utilização deste fármaco com a depressão, nomeadamente se os efeitos depressivos se devem ao uso dos retinoides orais ou à vulnerabilidade dos pacientes associada à natureza da doença. Os dados aqui fornecidos procuram explicar o mecanismo a nível do SNC que poderá justificar estes efeitos.

Neste sentido, estes doentes bem como as suas famílias, devem ser alertados para a possibilidade desta reação adversa que, inicialmente, pode estar associada a alterações de humor e de comportamento, devendo ser monitorizados e encaminhados, caso estas estejam presentes.

Conclusão global

Ao longo do meu estágio curricular tive oportunidade de observar e muitas vezes desempenhar uma grande variedade das funções diárias do farmacêutico, quer a nível da comunidade quer a nível da farmácia hospitalar. Enquanto especialista do medicamento, a intervenção do farmacêutico é muito diversificada e vai muito além da dispensa de fármacos. Ao longo destes 6 meses a aprendizagem foi diária, com desafios diferentes todos os dias, tanto a nível técnico do funcionamento da farmácia comunitária e hospitalar, como a nível científico, mas também a nível pessoal. De facto, o contacto com a população permite-nos adquirir competências humanas e sociais que considero de extrema importância para o exercício farmacêutico. O farmacêutico destaca-se pela proximidade com a comunidade e, neste sentido, procurei diariamente aprender e ter um papel ativo a este nível. O acompanhamento dos utentes, a adesão terapêutica e a farmacovigilância são exemplos de atividades nas quais o farmacêutico se destaca e onde pode fazer a diferença. Além disso, durante o meu estágio, pude contribuir com projetos para a educação da população no geral, com aconselhamentos farmacêuticos individuais e contribuir para a segurança e eficácia dos tratamentos que chegam aos doentes.

Ao concluir esta unidade curricular, considero que esta foi uma experiência única, extremamente enriquecedora e relevante para o início da minha carreira profissional que se aproxima. Ao longo deste percurso foi possível o meu crescimento a nível de autonomia, comunicação, organização e espírito de equipa, valências fulcrais em qualquer ramo das ciências farmacêuticas.

Consciente do desafio que agora se inicia, considero que a ponte estabelecida entre a realidade académica e a realidade profissional foi determinante para a minha formação enquanto futura farmacêutica.

Bibliografia

1. Marques da Silva, P., et al., *Prevalence of cardiovascular risk factors and other comorbidities in patients with hypertension in Portuguese primary health care populations: The PRECISE study*. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2019. **38**(6): p. 427-437.
2. Abreu, D., et al., *Impact of public health initiatives on acute coronary syndrome fatality rates in Portugal*. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2020. **39**(1): p. 27-34.
3. World Health Organization. Cardiovascular diseases (CVDs). 2021. [Online] Disponível em https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds). [Acedido a 3 Mar 2023].
4. Rodrigues, A.P., et al., *Sociodemographic disparities in hypertension prevalence: Results from the first Portuguese National Health Examination Survey*. Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition), 2019. **38**(8): p. 547-555.
5. World Heart Federation. Cholesterol. 2023. [Online] Disponível em https://world-heart-federation.org/what-we-do/cholesterol/#:~:text=Men%20aged%20over%2035%2C%20women,therefore%20be%20screened%20more%20frequently [Acedido a 3 Mar 2023].
6. World Heart Federation. World Heart Federation Roadmap For Cholesterol - Update. 2023. [Online] Disponível em https://world-heart-federation.org/wp-content/uploads/WHF-Cholesterol-Roadmap-Summary-Document.pdf. [Acedido a 3 Mar 2023].
7. SNS24. Hipertensão arterial. 2023. [Online]. Disponível em: https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/. [Acedido a 6 Mar 2023].
8. Sans, S., et al., *Calibrating the SCORE Cardiovascular Risk Chart for Use in Spain*. Revista Española de Cardiología (English Edition), 2007. **60**(5): p. 476-485.
9. Graham, I.M., et al., *Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE): JACC Focus Seminar 4/8.* Journal of the American College of Cardiology, 2021. **77**(24): p. 3046-3057.
10. Martins, R., B. de Sousa, and V. Rodrigues, *The geography of the age at menopause in central Portugal since the early twentieth century*. Scientific Reports, 2022. **12**(1): p. 22020.
11. Chen, L.-R., N.-Y. Ko, and K.-H. Chen, *Isoflavone Supplements for Menopausal Women: A Systematic Review*. Nutrients, 2019. **11**(11): p. 2649.
12. Kenda, M., et al., *Herbal Products Used in Menopause and for Gynecological Disorders. Molecules*, 2021. **26**(24): p. 7421.
13. Talaulikar, V., *Menopause transition: Physiology and symptoms*. Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 2022. **81**: p. 3-7.
14. Chen, L.-R. and K.-H. Chen, *Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(6): p. 3212.
15. Alshehri, M.M., et al., *Therapeutic Potential of Isoflavones with an Emphasis on Daidzein*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2021. **2021**: p. 6331630.
16. Hsiao, Y.-H., C.-T. Ho, and M.-H. Pan, *Bioavailability and health benefits of major isoflavone aglycones and their metabolites*. Journal of Functional Foods, 2020. **74**: p. 104164.
17. Gómez-Zorita, S., et al., *Scientific Evidence Supporting the Beneficial Effects of Isoflavones on Human Health*. Nutrients, 2020. **12**(12): p. 3853.
18. Dizavandi, F.R., et al., *An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri- and post-menopausal women*. Post Reproductive Health, 2019. **25**(1): p. 11-20.
19. Lee, J., et al., *Sleep Disorders and Menopause*. Journal of Menopausal Medicine, 2019. **25**(2): p. 83-87.

20. Aghamiri, V., et al., *The effect of Hop (Humulus lupulus L.) on early menopausal symptoms and hot flashes: A randomized placebo-controlled trial*. Complementary Therapies in Clinical Practice, 2016. **23**: p. 130-135.
21. Korpelainen, H. and M. Pietiläinen, *Hop (Humulus lupulus L.): Traditional and Present Use, and Future Potential*. Economic Botany, 2021. **75**(3): p. 302-322.
22. Farshbaf-Khalili, A., M. Kamalifard, and M. Namadian, *Comparison of the effect of lavender and bitter orange on anxiety in postmenopausal women: A triple-blind, randomized, controlled clinical trial*. Complementary Therapies in Clinical Practice, 2018. **31**: p. 132-138.
23. Eddin, L.B., et al., *Neuroprotective Potential of Limonene and Limonene Containing Natural Products*. Molecules, 2021. **26**(15): p. 4535.
24. Odai, T., et al., *Depressive Symptoms in Middle-Aged and Elderly Women Are Associated with a Low Intake of Vitamin B6: A Cross-Sectional Study*. Nutrients, 2020. **12**(11): p. 3437.
25. Parra, M., S. Stahl, and H. Hellmann, *Vitamin B6 and Its Role in Cell Metabolism and Physiology*. Cells, 2018. **7**(7): p. 84.
26. Ekinci, G.N. and N. Sanlier, *The relationship between nutrition and depression in the life process: A mini-review*. Experimental Gerontology, 2023. **172**: p. 112072.
27. Jehan, S., et al., Sleep, *Melatonin, and the Menopausal Transition: What Are the Links?* Sleep Science, 2017. **10**(1): p. 11-18.
28. Gursoy, A.Y., M. Kiseli, and G.S. Caglar, *Melatonin in aging women*. Climacteric, 2015. **18**(6): p. 790-796.
29. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P - Circular Normativa N.º 001/CD/8.1.6.: Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM). Lisboa: INFARMED, 2013 [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1149710/8668364.PDF/d0b301a3-dc58-4c09-ba3e-689b107b2e45?version=1.0 [Acedido a 23 Mar 2023].
30. Servier, L.L. Resumo das Características do Medicamento. Coveram 5 mg/ 5 mg comprimidos. Agosto 2022.
31. Generis Farmacêutica, S.A. Resumo das Características do Medicamento. Perindopril + Amlodipina Generis 4 mg + 5 mg comprimidos. Dezembro 2022.
32. ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, L., Resumo das Características do Medicamento. Perindopril + Amlodipina ratiopharm 5 mg/5 mg comprimidos Agosto, 2022.
33. Remko, M., *Molecular structure and stability of perindopril erbumine and perindopril L-arginine complexes*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2009. **44**(1): p. 101-8.
34. Telejko, E., *Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril*. Current Medical Research and Opinion, 2007. **23**(5): p. 953-960.
35. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P - Medicamentos Genéricos: A Máxima Confiança. Lisboa: INFARMED, 2015 [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1410451/MG_Maxima_Confianca_Outubro_2015.pdf/065d93db-311b-4bab-81e7-f0d8813624ab [Acedido a 3 Abr 2023].
36. Nunes, A.M., et al., *The Portuguese generic medicines market: What's next?* Health Policy, 2020. **124**(4): p. 397-403.
37. Portaria n.º 195-C/2015, de 30 de junho, Diário da República, 1.ª série, n.º 125, 2015, 6-11.
38. Kim, J., et al., *Medication adherence: The elephant in the room*. U.S. Pharmacist, 2018. **43**: p. 30-34.
39. PORDATA Estatísticas Sobre Portugal e Europa. Evolução de Portugal nas últimas 6 décadas. 2021. [Online] Disponível em: https://www.pordata.pt/portugal/quadro+resumo/portugal-822464 [Acedido a 15 Abr 2023].

40. Serviço Nacional de Saúde. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE. 2016. [Online] Disponível em: https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/instituto-portugues-oncologia-do-porto-francisco-gentil-epe/ [Acedido a 13 Mai 2023]. .
41. IPO Porto. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil, EPE (IPOPFG, EPE). 2023. [Online] Disponível em: https://epop.ipoporto.pt/ [Acedido a 13 jan 2023].
42. Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, Regulamenta o Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de Janeiro (revê a legislação de combate à droga), Diário da República, 1ª série, n.º 236, 1994, 6183-6198.
43. Despacho Conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro, Registo de Medicamentos derivados de plasma, Diário da República, 2ª série, n.º 251, 2000, 17584-17585.
44. Liga Portuguesa Contra o Cancro. Tipos de Leucemia. 2015. [Online] Disponível em: https://www.ligacontracancro.pt/leucemia-tipos/ [Acedido a 16 Jun 2023].
45. Brackett, J., et al., *Use of allopurinol in children with acute lymphoblastic leukemia to reduce skewed thiopurine metabolism*. Pediatric Blood & Cancer, 2014. **61**(6): p. 1114-7.
46. Malard, F. and M. Mohty, *Acute lymphoblastic leukaemia*. The Lancet, 2020. **395**(10230): p. 1146-1162.
47. Fujita, T.C., et al., *Acute lymphoid leukemia etiopathogenesis*. Molecular Biology Reports, 2021. **48**(1): p. 817-822.
48. Zeng, X.L., M.B. Heneghan, and S.M. Badawy, *Adherence to Oral Chemotherapy in Acute Lymphoblastic Leukemia during Maintenance Therapy in Children, Adolescents, and Young Adults: A Systematic Review*. Current Oncology, 2023. **30**(1): p. 720-748.
49. Vang, S.I., et al., *Mercaptopurine metabolite levels are predictors of bone marrow toxicity following high-dose methotrexate therapy of childhood acute lymphoblastic leukaemia*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2015. **75**(5): p. 1089-1093.
50. European Medicines Agency (EMA). Xaluprine - Product Information, 2023. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xaluprine-epar-product-information_en.pdf [Acedido a 22 Jun 2023].
51. Fernández-Ramos, A.A., et al., *6-mercaptopurine promotes energetic failure in proliferating T cells. Oncotarget*, 2017. **8**(26): p. 43048-43060.
52. American Pharmaceutical Association. Drug information handbook for oncology : a complete guide to combination chemotherapy regimens, 8th edition. Washington, D.C.: Lexi-Comp, Inc., 2010, p. 754-757.
53. Zhang, M. and B. Bostrom, *Allopurinol reverses mercaptopurine-induced hypoglycemia in patients with acute lymphoblastic leukemia*. F1000Research, 2019. **8**: p. 176.
54. Seinen, M.L., et al., *The effect of allopurinol and low-dose thiopurine combination therapy on the activity of three pivotal thiopurine metabolizing enzymes: results from a prospective pharmacological study*. Journal of Crohn's & Colitis, 2013. **7**(10): p. 812-9.
55. Conneely, S.E., S.L. Cooper, and R.E. Rau, *Use of Allopurinol to Mitigate 6-Mercaptopurine Associated Gastrointestinal Toxicity in Acute Lymphoblastic Leukemia*. Frontiers in Oncology, 2020. **10**: p. 1129.
56. Zerra, P., et al., *Maintenance Treatment With Low-Dose Mercaptopurine in Combination With Allopurinol in Children With Acute Lymphoblastic Leukemia and Mercaptopurine-Induced Pancreatitis*. Pediatric Blood & Cancer 2016. **63**(4): p. 712-5.
57. Gebremedhn, E.G., P.J. Shortland, and D.A. Mahns, *The incidence of acute oxaliplatin-induced neuropathy and its impact on treatment in the first cycle: a systematic review*. BMC Cancer, 2018. **18**(1): p. 410.
58. Kang, L., et al., *Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment*. Journal of Neurology, 2021. **268**(9): p. 3269-3282.
59. Yang, Y., et al., *Targeting strategies for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical syndrome, molecular basis, and drug development*. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2021. **40**(1): p. 331.

60. Pachman, D.R., et al., *Clinical Course of Oxaliplatin-Induced Neuropathy: Results From the Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance)*. Journal of Clinical Oncology, 2015. **33**(30): p. 3416-22.
61. Cavaletti, G. and P. Marmiroli, *Management of Oxaliplatin-Induced Peripheral Sensory Neuropathy*. Cancers, 2020. **12**(6): p. 1370.
62. Kagiava, A., et al., *The effects of oxaliplatin, an anticancer drug, on potassium channels of the peripheral myelinated nerve fibres of the adult rat*. Neurotoxicology, 2008. **29**(6): p. 1100-6.
63. Kim, W., *Effect of Oxaliplatin on Voltage-Gated Sodium Channels in Peripheral Neuropathic Pain*. Processes, 2020. **8**(6): p. 680.
64. Burgess, J., et al., *Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment*. Oncology and Therapy, 2021. **9**(2): p. 385-450.
65. Descoeur, J., et al., *Oxaliplatin-induced cold hypersensitivity is due to remodelling of ion channel expression in nociceptors*. EMBO Molecular Medicine, 2011. **3**(5): p. 266-278.
66. Ávalos Prado, P., et al., *Regulation of two-pore-domain potassium TREK channels and their involvement in pain perception and migraine*. Neuroscience Letters, 2022. **773**: p. 136494.
67. Zajączkowska, R., et al., *Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*. International Journal of Molecular Sciences, 2019. **20**(6): p. 1451.
68. Starobova, H. and I. Vetter, *Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy*. Frontiers in Molecular Neuroscience, 2017. **10**: p. 174.
69. Campbell, J.N. and R.A. Meyer, *Mechanisms of neuropathic pain*. Neuron, 2006. **52**(1): p. 77-92.
70. Sprowl, J.A., et al., *Oxaliplatin-induced neurotoxicity is dependent on the organic cation transporter OCT2*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2013. **110**(27): p. 11199-204.
71. Sałat, K., *Chemotherapy-induced peripheral neuropathy—part 2: focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity*. Pharmacological Reports, 2020. **72**(3): p. 508-527.
72. Gershon, A.A., et al., *Varicella zoster virus infection*. Nature Reviews Disease Primers, 2015. **1**(1): p. 15016.
73. Gans, H. and R.F. Chemaly, *Varicella zoster immune globulin (human) (VARIZIG) in immunocompromised patients: a subgroup analysis for safety and outcomes from a large, expanded-access program*. BMC Infectious Diseases, 2021. **21**(1): p. 46.
74. Mangioni, D., et al., *Adjuvant treatment of severe varicella pneumonia with intravenous varicella zoster virus-specific immunoglobulins*. International Journal of Infectious Diseases, 2019. **85**: p. 70-73.
75. Biotest Pharma GmbH. Summary of Product Characteristics. Varitect® CP 25 IU/ml solution for infusion. Outubro, 2019.
76. Sá-Sousa, A., et al., *Asthma control in the Portuguese National Asthma Survey*. Revista Portuguesa de Pneumologia, 2015. **21**(4): p. 209-13.
77. CEDIMEInforma. Abordagem Terapêutica da Asma. Junho, 2023.
78. Brusselle, G.G. and G.H. Koppelman, *Biologic Therapies for Severe Asthma*. New England Journal of Medicine, 2022. **386**(2): p. 157-171.
79. Eurostat. Finland: EU country with highest share of asthmatics. 2021. [Online] Disponível em: https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210924-1 [Acedido a 14 Mai 2023].
80. Camarinha, C., et al., *Determinants associated with uncontrolled asthma in Portugal: A national population-based study*. Pulmonology, 2023. **29**(1): p. 29-41.
81. Renaud, L., et al., *European Respiratory Society Guidelines for the Diagnosis of Asthma in Adults*. European Respiratory Journal, 2022. p. 2101585.
82. Aaron, S.D., et al., *Reevaluation of Diagnosis in Adults With Physician-Diagnosed Asthma*. Jama, 2017. **317**(3): p. 269-279.

83. Matthew, P., et al., *Population-Based Case-Finding to Identify Subjects with Undiagnosed Asthma or COPD*. European Respiratory Journal, 2020. **55**(6): p. 2000024.
84. Kavanagh, J., D.J. Jackson, and B.D. Kent, *Over- and under-diagnosis in asthma*. Breathe (Sheff), 2019. **15**(1): p. e20-e27.
85. Cevhertas, L., et al., *Advances and recent developments in asthma in 2020*. Allergy, 2020. **75**(12): p. 3124-3146.
86. Sousa, J., L. Taborda-Barata, and C. Monteiro, *Biological therapy-associated adverse reactions in asthma: analysis of reporting to the Portuguese pharmacovigilance system*. Expert Opinion on Drug Safety, 2020. **19**(1): p. 99-106.
87. B.G. Katzung, S.B. Masters, A.J. Trevor. Drugs Used in Asthma. In: Mc Graw Hill Medical, Basic & Clinical Pharmacology. 12th edition. New York, 2012, p. 339-341.
88. Padem, N. and C. Saltoun, *Classification of asthma*. Allergy and Asthma Proceedings, 2019. **40**(6): p. 385-388.
89. Hammad, H. and B.N. Lambrecht, *The basic immunology of asthma*. Cell, 2021. **184**(6): p. 1469-1485.
90. Bush, A., *Pathophysiological Mechanisms of Asthma*. Frontiers in Pediatrics, 2019. **7**: p. 68.
91. Berdine, G., R. Alexander, and K. Nugent, *Clinical entities, phenotypes, causation, and endotypes based on selected asthma publications*. Proceedings (Baylor University. Medical Center), 2020. **33**(4): p. 580-585.
92. Kuruvilla, M.E., F.E. Lee, and G.B. Lee, *Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease*. Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 2019. **56**(2): p. 219-233.
93. Hoy, S.M., *Tezepelumab: First Approval*. Drugs, 2022. **82**(4): p. 461-468.
94. Maspero, J., et al., *Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases*. ERJ Open Research, 2022. **8**(3): p. 00576-2021.
95. Robinson, D., et al., *Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma: current knowledge and therapeutic implications*. Clinical and Experimental Allergy, 2017. **47**(2): p. 161-175.
96. Pelaia, C., et al., *Tezepelumab: A Potential New Biological Therapy for Severe Refractory Asthma*. International Journal of Molecular Sciences, 2021. **22**(9): p. 4369.
97. Ragnoli, B., et al., *Dupilumab and tezepelumab in severe refractory asthma: new opportunities*. Therapeutic Advances in Chronic Disease, 2022. **13**: p. 20406223221097327.
98. Bagnasco, D., et al., *Specific Therapy for T2 Asthma*. Journal of Personalized Medicine, 2022. **12**(4): p. 593.
99. Fitzpatrick, A.M., et al., *T2-"Low" Asthma: Overview and Management Strategies*. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2020. **8**(2): p. 452-463.
100. Kyriakopoulos, C., et al., *Identification and treatment of T2-low asthma in the era of biologics*. ERJ Open Research, 2021. **7**(2): p. 00309-2020.
101. Peri, F., et al., *T2-Low Asthma: A Discussed but Still Orphan Disease*. Biomedicines, 2023. **11**(4): p. 1226.
102. Galeone, C., et al., *Precision Medicine in Targeted Therapies for Severe Asthma: Is There Any Place for "Omics" Technology?* BioMed Research International, 2018. **2018**: p. 4617565.
103. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. [Online] Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/05/GINA-2023-Full-Report-2023-WMS.pdf [Acedido a 4 Jun 2023].
104. Levy, M.L., et al., *Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update*. NPJ Primary Care Respiratory Medicine, 2023. **33**(1): p. 7.
105. Cedime nº3. Doenças Respiratórias Crónicas (DRC). Abril - Junho, 2023.
106. Fernando, H., et al., *Management of severe asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline*. European Respiratory Journal, 2020. **55**(1): p. 1900588.

107. Menzies-Gow, A., et al., *Tezepelumab compared with other biologics for the treatment of severe asthma: a systematic review and indirect treatment comparison*. Journal of Medical Economics, 2022. **25**(1): p. 679-690.
108. European Medicines Agency (EMA). Tezspire - Product Information, 2023. [Online] Disponível em:https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tezspire#product-information-section [Acedido a 11 Jun 2023].
109. Plaza, V., et al., *Efficacy and Potential Positioning of Tezepelumab in the Treatment of Severe Asthma*. Open Respiratory Archives, 2023. **5**(2): p. 100231.
110. Menzies-Gow, A., et al., *NAVIGATOR: a phase 3 multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial to evaluate the efficacy and safety of tezepelumab in adults and adolescents with severe, uncontrolled asthma*. Respiratory Research, 2020. **21**(1): p. 266.
111. Corren, J., et al., *Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(10): p. 936-946.
112. AstraZeneca. Tezspire approved for self-administration in the EU in a new pre-filled pen. 2023. [Online] Disponível em: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2023/tezspire-approved-for-self-administration-in-the-eu-in-a-new-pre-filled-pen.html#:~:text=AstraZeneca's%20Tezspire%20(tezepelumab)%20has%20received,and%20older%20with%20severe%20asthma [Acedido a 18 Jun 2023]
113. Gauvreau, G.M., et al., *Sounding the alarmins—The role of alarmin cytokines in asthma*. Allergy, 2023. **78**(2): p. 402-417.
114. Brusselle, G. and S. Riemann, *Is Efficacy of Tezepelumab Independent of Severe Asthma Phenotype?* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2023.
115. Tuchayi, S.M., et al., *Acne vulgaris*. Nature Reviews Disease Primers, 2015. **1**(1): p. 15029.
116. Leung, A.K., et al., *Dermatology: how to manage acne vulgaris*. Drugs Context, 2021. **10**.
117. Fox, L., et al., *Treatment Modalities for Acne*. Molecules, 2016. **21**(8): p. 1063.
118. Li, C., et al., *Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2019. **9**(1): p. e021549.
119. Heng, A.H.S. and F.T. Chew, *Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris*. Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 5754.
120. Semedo, D., et al., *Adult Acne: Prevalence and Portrayal in Primary Healthcare Patients, in the Greater Porto Area, Portugal*. Acta Medica Portuguesa, 2016. **29**(9): p. 507-513.
121. Zaenglein, A.L., *Acne Vulgaris*. N Engl J Med, 2018. **379**(14): p. 1343-1352.
122. Nast, A., et al., *European evidence-based (S3) guideline for the treatment of acne - update 2016 - short version*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2016. **30**(8): p. 1261-8.
123. Gollnick, H.P., *From new findings in acne pathogenesis to new approaches in treatment*. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2015. **29 Suppl 5**: p. 1-7.
124. Firlej, E., et al., *The Role of Skin Immune System in Acne*. Journal of Clinical Medicine, 2022. **11**(6).
125. Tan, J.K.L., et al., *Current Concepts in Acne Pathogenesis: Pathways to Inflammation*. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery, 2018. **37**(3s): p. S60-s62.
126. Kistowska, M., et al., *Propionibacterium acnes promotes Th17 and Th17/Th1 responses in acne patients*. The Journal of Investigative Dermatology, 2015. **135**(1): p. 110-118.
127. LABORATÓRIO MEDINFAR - PRODUTOS FARMACÊUTICOS, S.A. Resumo das Caracterísiticas do Medicamento. Isotretinoína Orotrex, 10 mg, cápsulas moles Junho, 2022.
128. Bagatin, E. and C.S. Costa, *The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects*. Expert Review of Clinical Pharmacology, 2020. **13**(8): p. 885-897.
129. Abdelmaksoud, A., et al., *Depression, isotretinoin, and folic acid: A practical review*. Dermatologic Therapy, 2019. **32**(6): p. e13104.

130. Hu, P., et al., *Retinoic acid and depressive disorders: Evidence and possible neurobiological mechanisms*. Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2020. **112**: p. 376-391.
131. Ludot, M., S. Mouchabac, and F. Ferreri, *Inter-relationships between isotretinoin treatment and psychiatric disorders: Depression, bipolar disorder, anxiety, psychosis and suicide risks*. World Journal of Psychiatry, 2015. **5**(2): p. 222-7.
132. Hu, P., et al., *Chronic retinoic acid treatment suppresses adult hippocampal neurogenesis, in close correlation with depressive-like behavior*. Hippocampus, 2016. **26**(7): p. 911-23.
133. Fallah, H. and M. Rademaker, *Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing*. International Journal of Dermatology, 2021. **60**(4): p. 451-460.
134. Bremner, J.D., *Isotretinoin and neuropsychiatric side effects: Continued vigilance is needed*. Journal of Affective Disorders Reports, 2021. **6**: p. 100230.
135. Ruiz-Lozano, R.E., et al., *Isotretinoin and the eye: A review for the dermatologist*. Dermatologic Therapy, 2020. **33**(6): p. e14029.
136. Agamia, N.F., et al., *Effect of oral isotretinoin on the nucleo-cytoplasmic distribution of FoxO1 and FoxO3 proteins in sebaceous glands of patients with acne vulgaris*. Experimental Dermatology, 2018. **27**(12): p. 1344-1351.
137. Melnik, B.C., *p53: key conductor of all anti-acne therapies*. Journal of Translational Medicine, 2017. **15**(1): p. 195.
138. Melnik, B.C., *Is nuclear deficiency of FoxO1 due to increased growth factor/PI3K/Akt-signalling in acne vulgaris reversed by isotretinoin treatment?* The British Journal of Dermatology, 2010. **162**(6): p. 1398-400.
139. Ramirez, J.A., et al., *Cyclin D1 expression in melanocytic lesions of the skin*. Annals of Diagnostic Pathology, 2005. **9**(4): p. 185-8.
140. Fallah, H. and M. Rademaker, *Isotretinoin for acne vulgaris - an update on adverse effects and laboratory monitoring*. The Journal of Dermatological Treatment, 2022. **33**(5): p. 2414-2424.
141. Suuberg, A., *Psychiatric and Developmental Effects of Isotretinoin (Retinoid) Treatment for Acne Vulgaris*. Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental, 2019. **90**: p. 27-31.
142. Bremner, J.D. and P. McCaffery, *The neurobiology of retinoic acid in affective disorders*. Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, 2008. **32**(2): p. 315-31.
143. Jesulola, E., P. Micalos, and I.J. Baguley, *Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet?* Behavioural Brain Research, 2018. **341**: p. 79-90.
144. Park, S.C., *Neurogenesis and antidepressant action*. Cell and Tissue Research, 2019. **377**(1): p. 95-106.
145. Wróbel, A. and T. Rechberger, *An animal model of detrusor overactivity induced by depression*. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods, 2016. **80**: p. 19-25.
146. Gonzalez-Lopez, E. and K.E. Vrana, *Dopamine beta-hydroxylase and its genetic variants in human health and disease*. Journal of Neurochemistry, 2020. **152**(2): p. 157-181.
147. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P - Circular Informativa N.º 052/CD/550.20.001.: Retinoides – novas recomendações sobre os riscos de teratogenicidade e do foro psiquiátrico. Lisboa: INFARMED, 2013 [Online] Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1149710/8668364.PDF/d0b301a3-dc58-4c09-ba3e-689b107b2e45?version=1.0 [Acedido a 6 Ago 2023].

Anexos

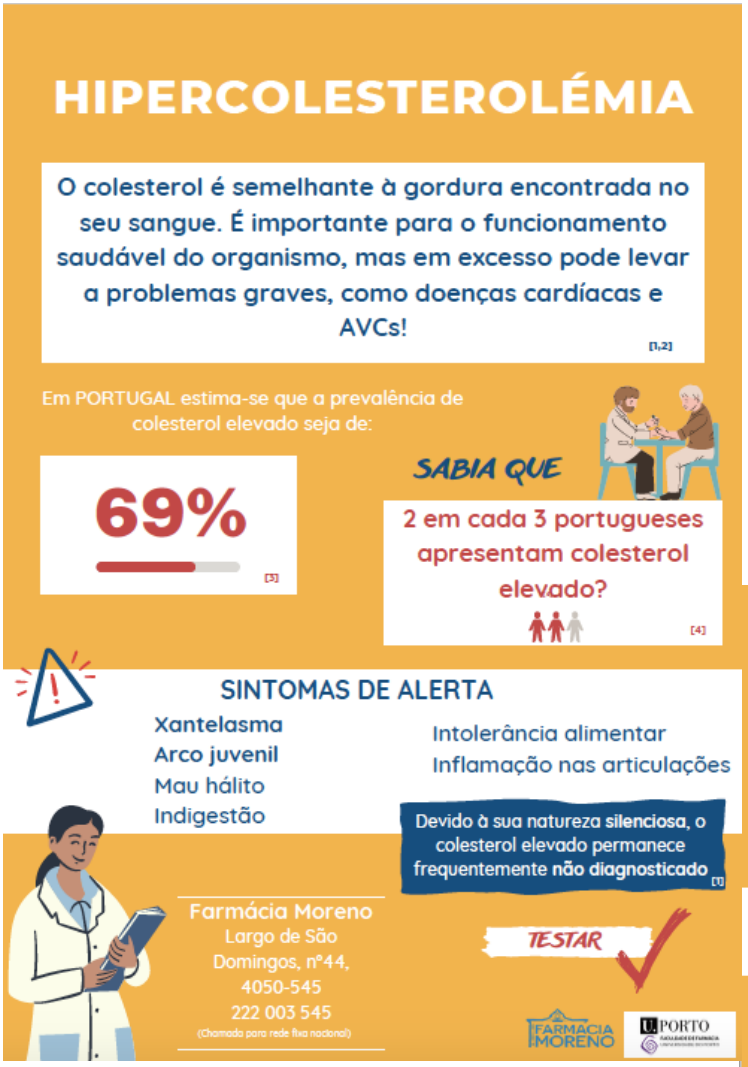
Anexo 1. *Flyers* realizados para os utentes relativamente à HTA e hipercolesterolémia.







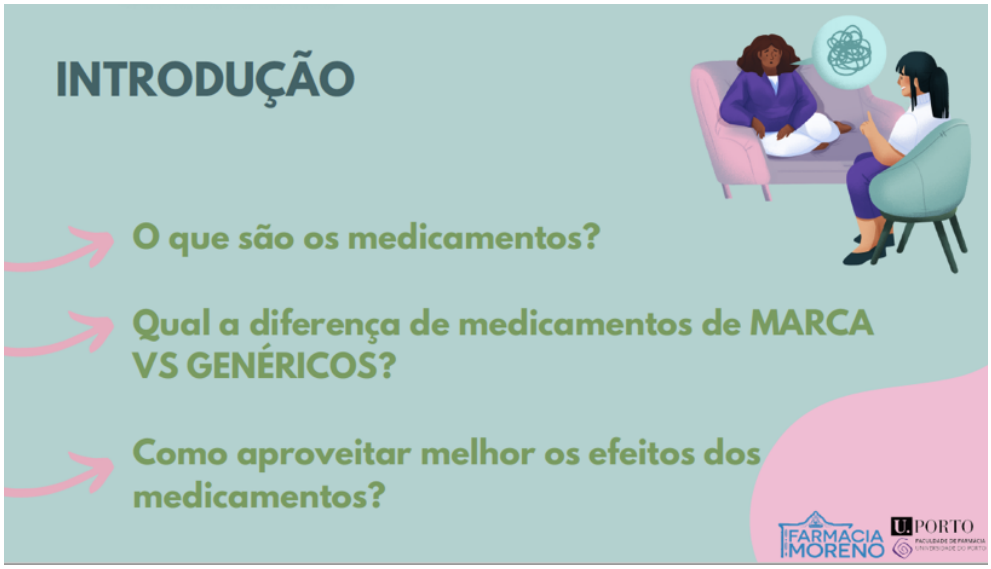
Anexo 1. *Flyers* realizados para os utentes relativamente à HTA e hipercolesterolémia (continuação).

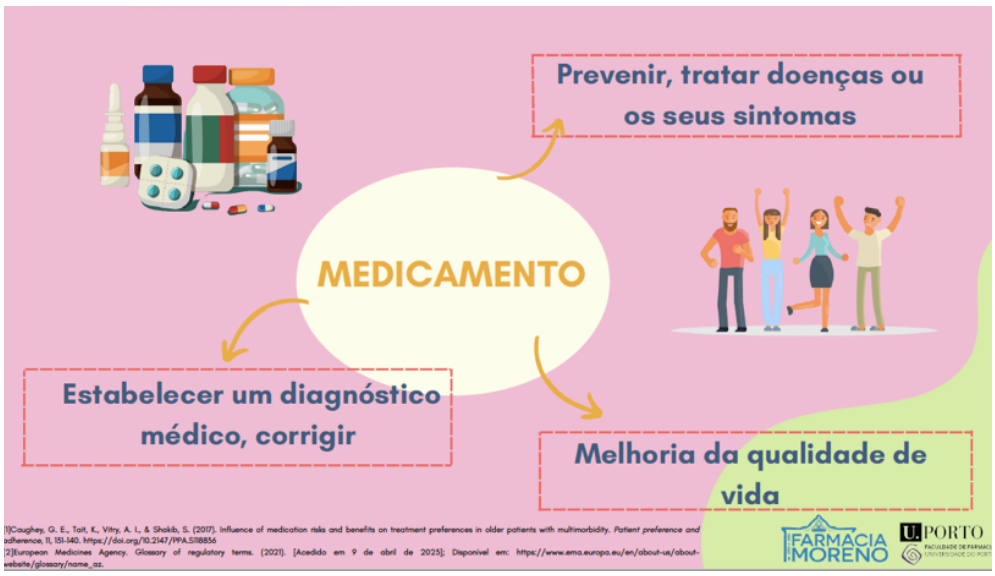




Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à sessão de consciencialização e esclarecimento no Centro Social e Paroquial de São Nicolau.

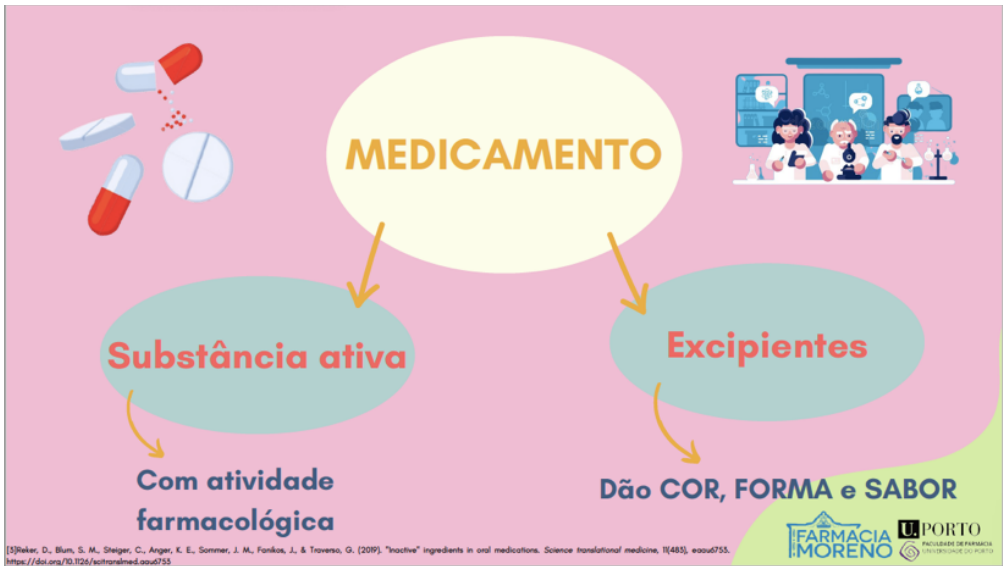






1)Caughey, G. E., Tait, K., Vitry, A. I., & Shakib, S. (2017). Influence of medication risks and benefits on treatment preferences in older patients with multimorbidity. *Patient preference and adherence*, 11, 151-140. https://doi.org/10.2147/PPA.S118856
2)European Medicines Agency. Glossary of regulatory terms. (2021). [Acedido em 9 de abril de 2025]; Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/about-us/about-website/glossary/name_az.

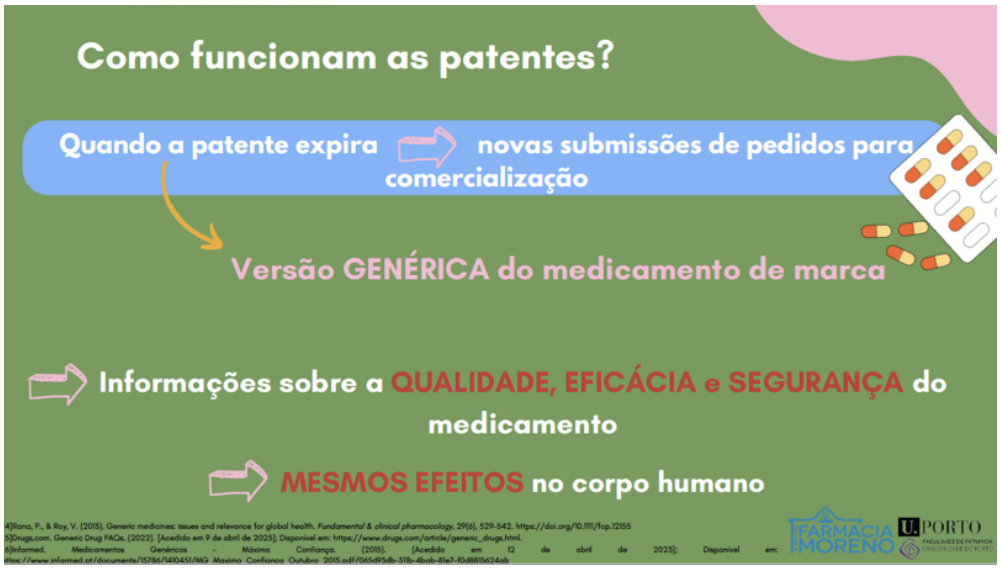
Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à sessão de consciencialização e esclarecimento no Centro Social e Paroquial de São Nicolau (continuação).







Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à sessão de consciencialização e esclarecimento no Centro Social e Paroquial de São Nicolau (continuação).



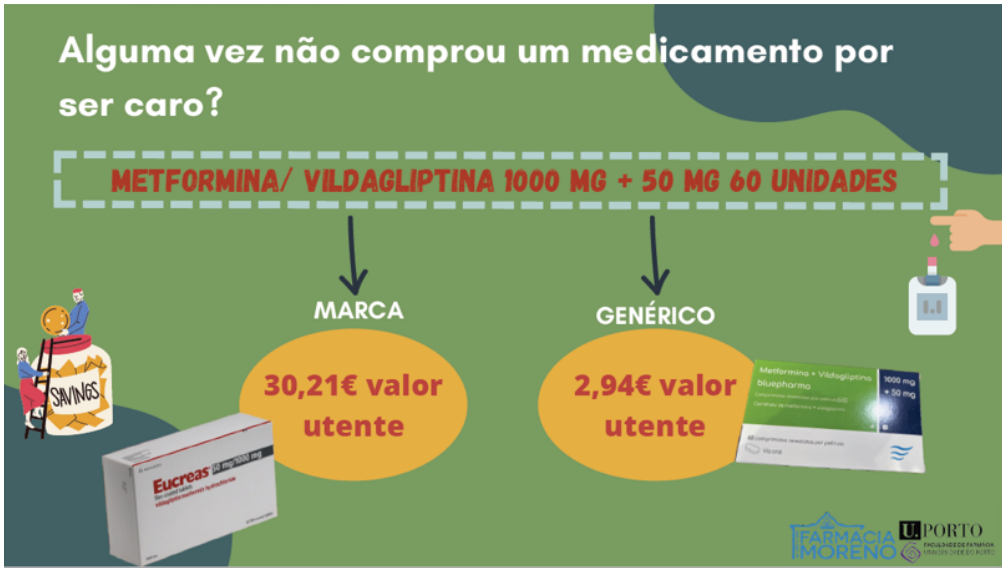




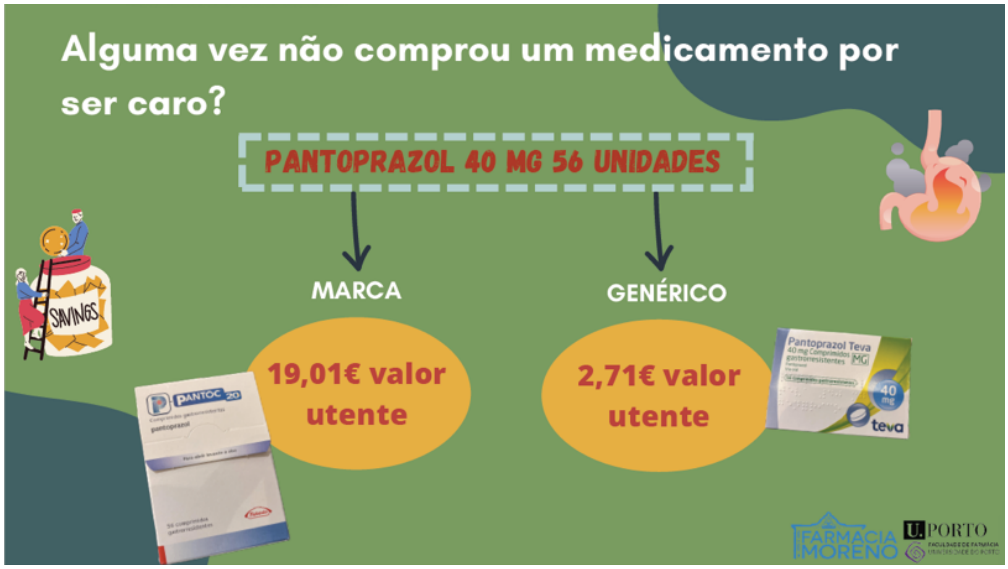
Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à sessão de consciencialização e esclarecimento no Centro Social e Paroquial de São Nicolau (continuação).







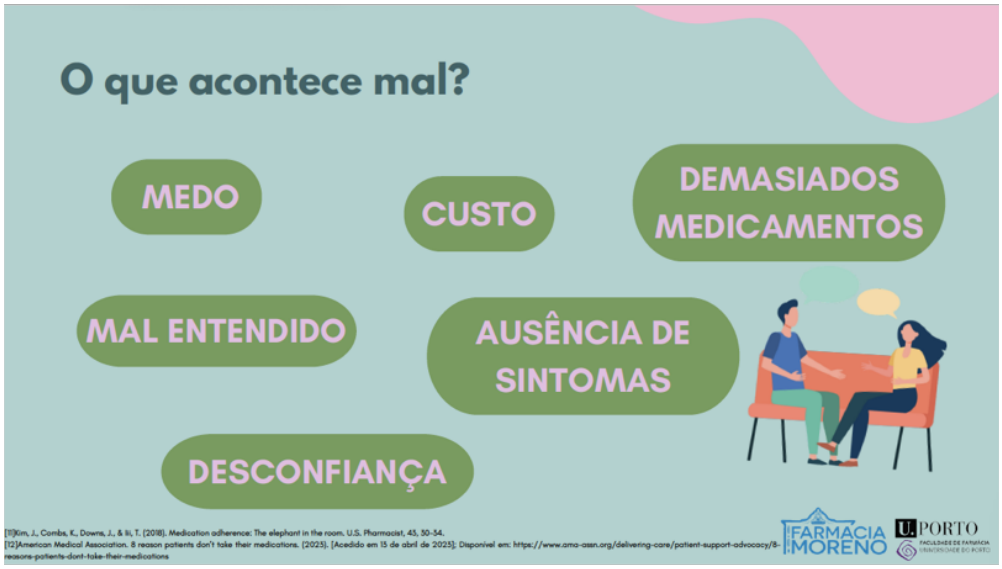
Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à sessão de consciencialização e esclarecimento no Centro Social e Paroquial de São Nicolau (continuação).







Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à sessão de consciencialização e esclarecimento no Centro Social e Paroquial de São Nicolau (continuação).



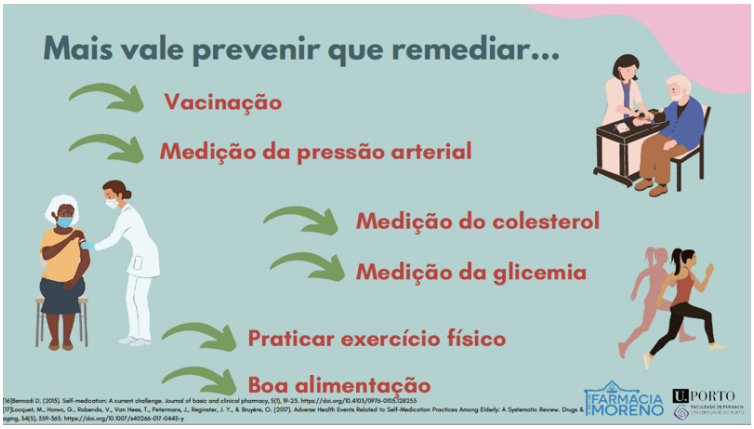




Anexo 2. Apresentação *PowerPoint* relativa à sessão de consciencialização e esclarecimento no Centro Social e Paroquial de São Nicolau (continuação).

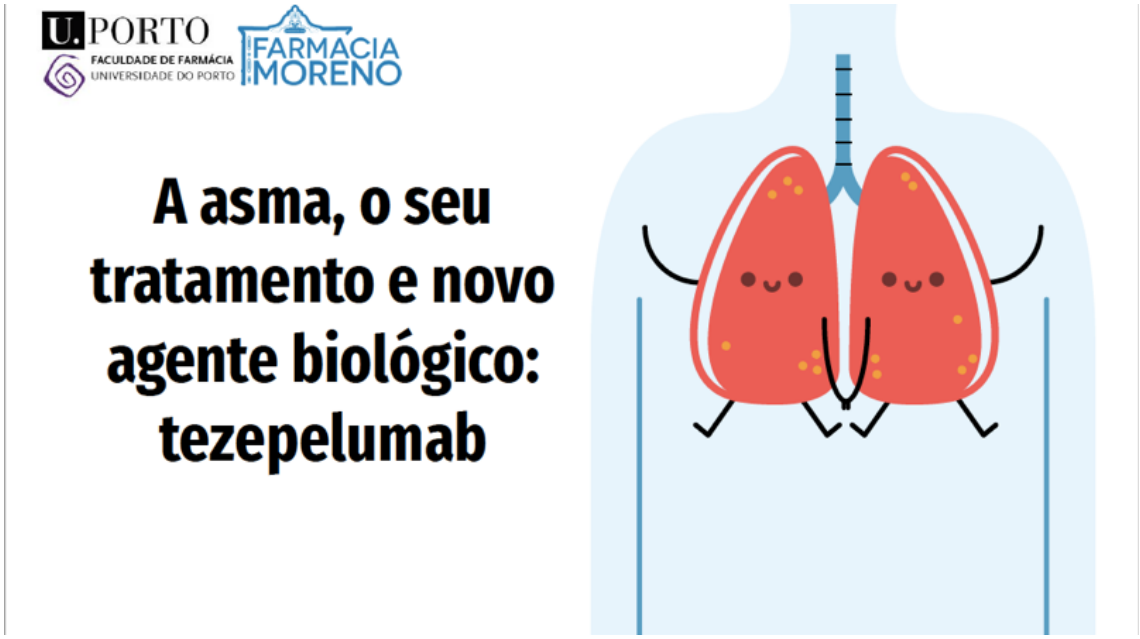


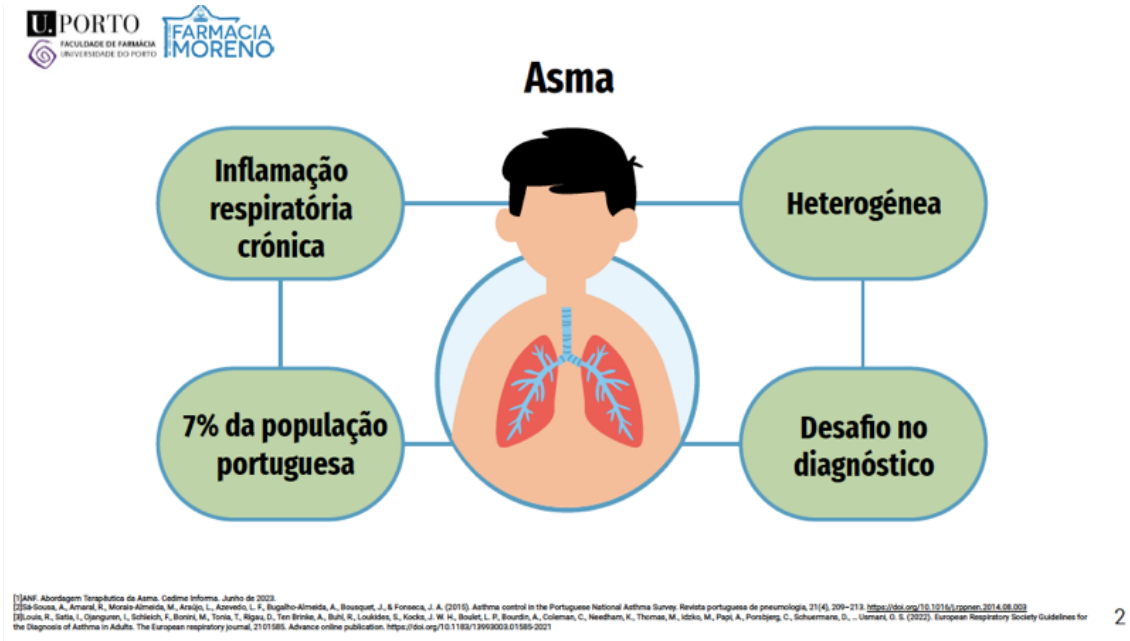




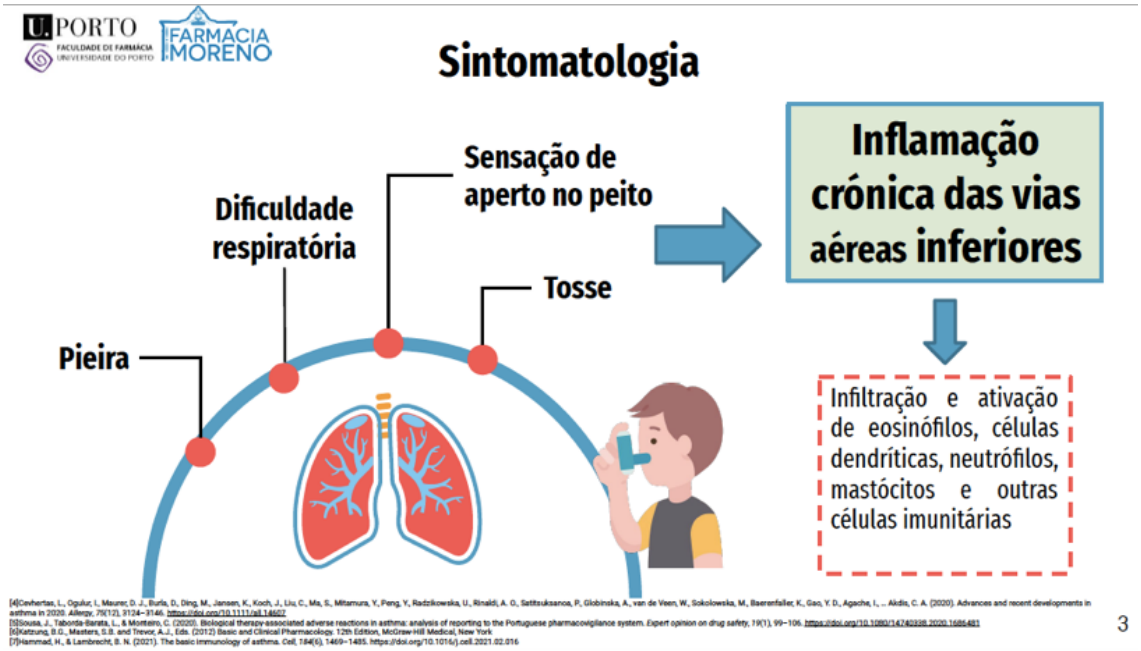


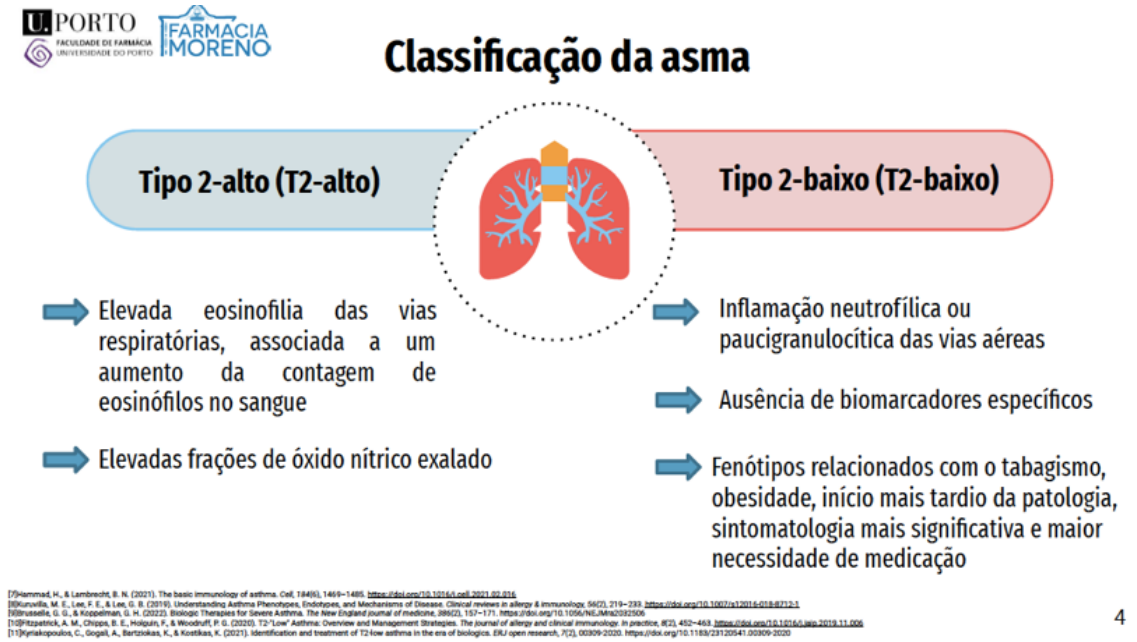
Anexo 3. Formação interna acerca do tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico tezepelumab".



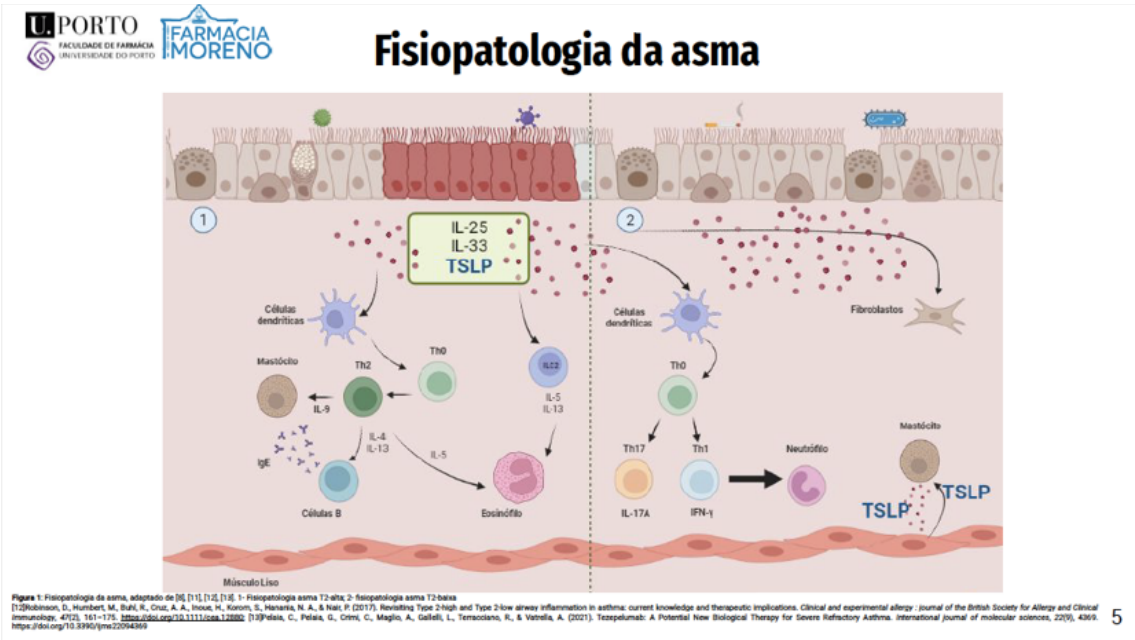


Anexo 3. Formação interna acerca do tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico tezepelumab" (continuação).





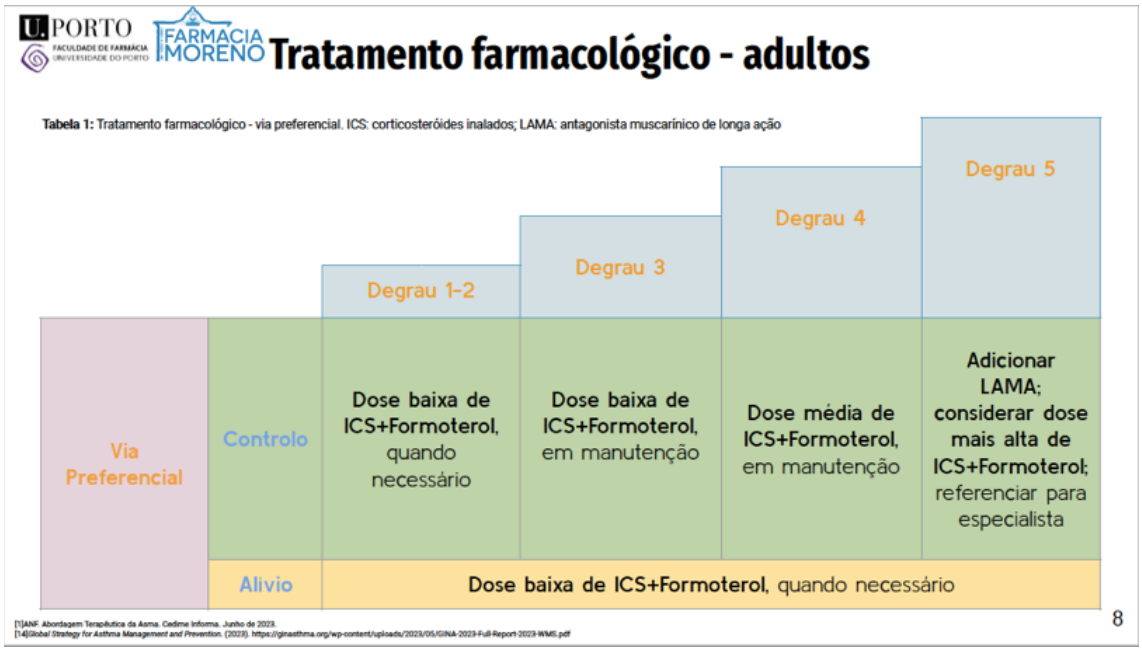
Anexo 3. Formação interna acerca do tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico tezepelumab" (continuação).



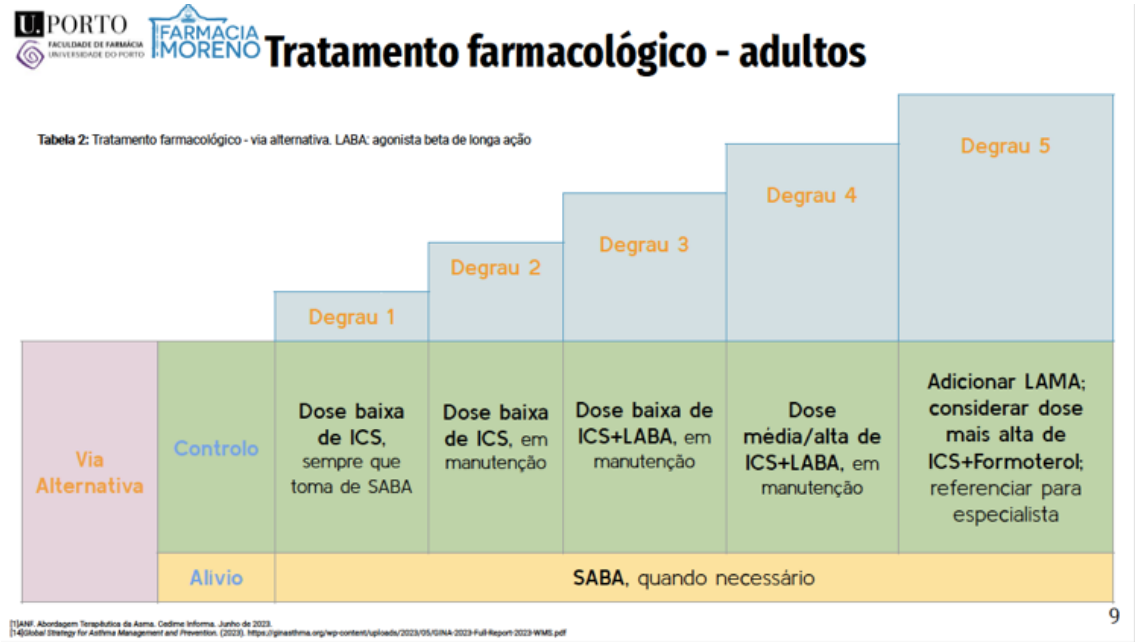


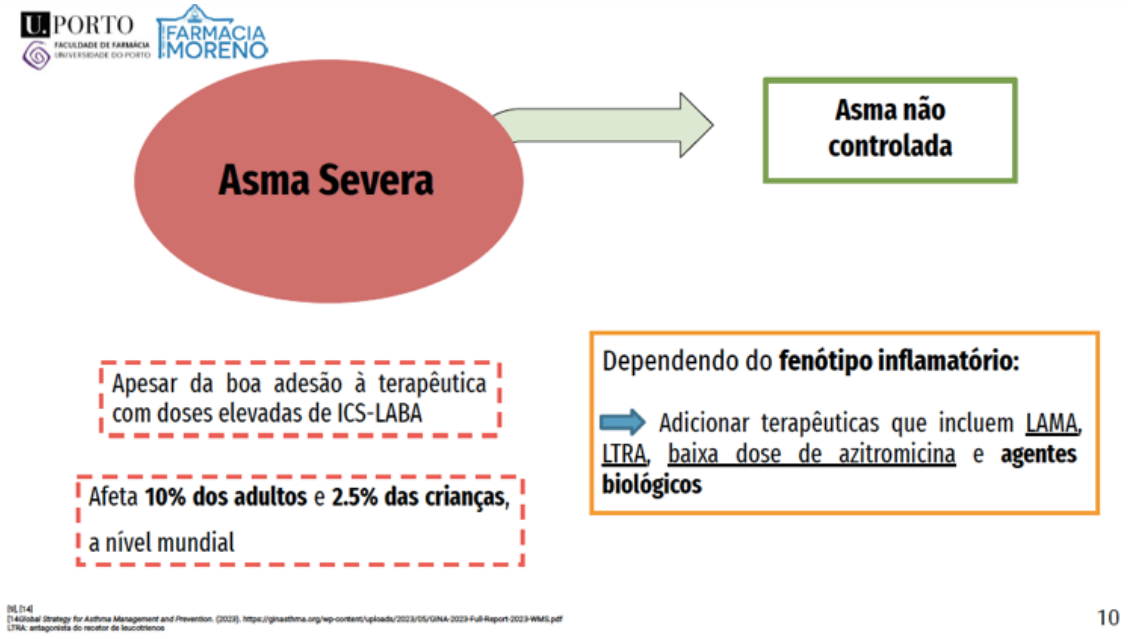
Anexo 3. Formação interna acerca do tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico tezepelumab" (continuação).



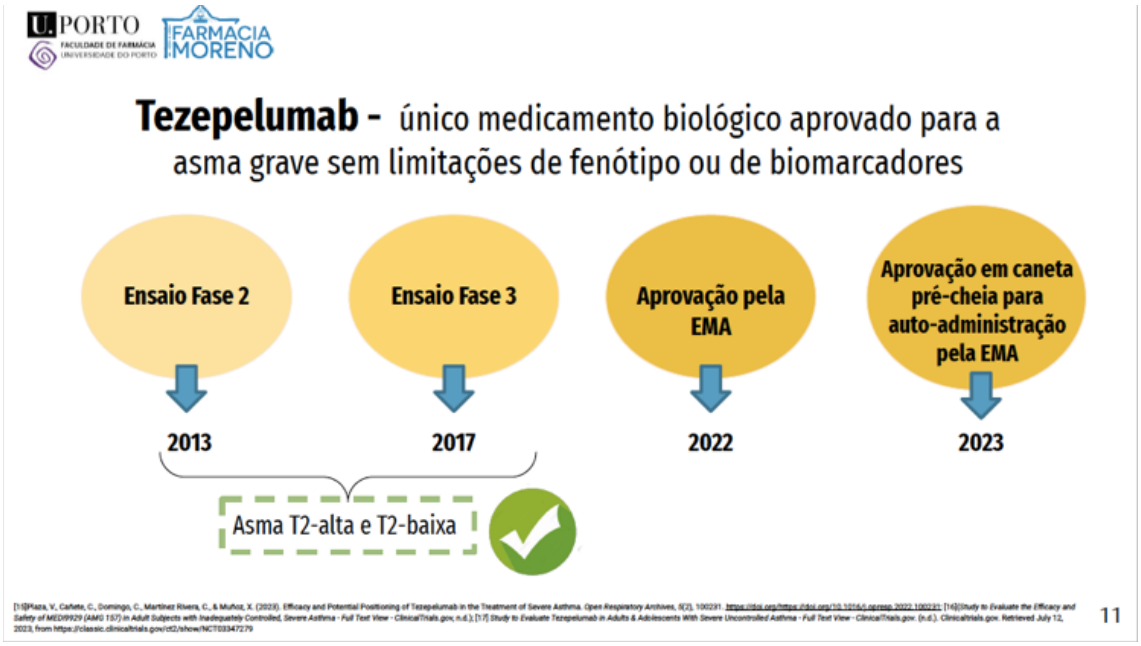


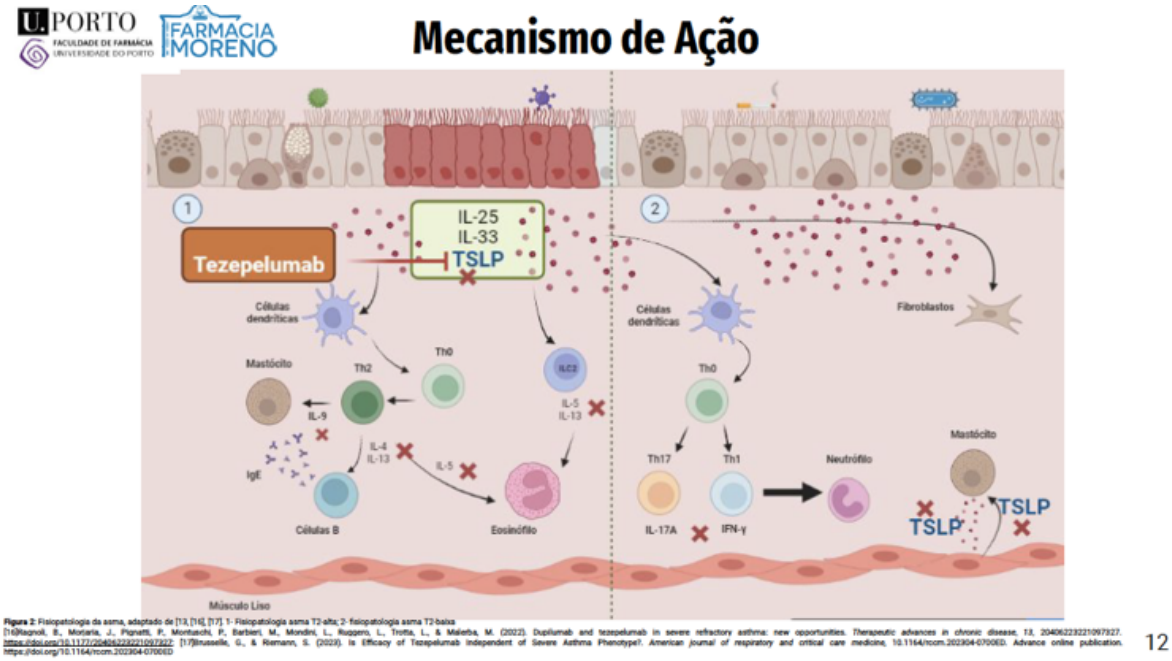
Anexo 3. Formação interna acerca do tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico tezepelumab" (continuação).



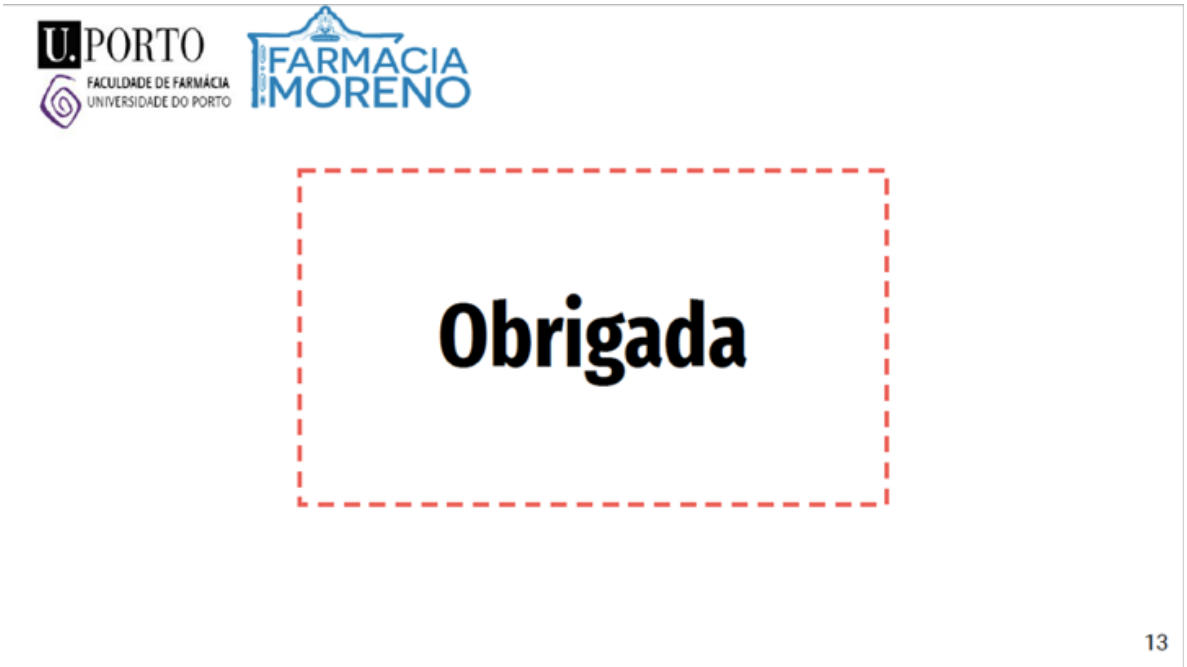


Anexo 3. Formação interna acerca do tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico tezepelumab" (continuação).





Anexo 3. Formação interna acerca do tema "A asma, o seu tratamento e o novo agente biológico tezepelumab" (continuação).



Anexo 4. Formações assistidas no decorrer do estágio curricular na Farmácia Moreno

Formação	Data
Preparação Individualizada da Medicação, na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto (FFUP)	30/01/2023
Formação da Cantabria® e apresentação de produtos	8/02/2023
Curso de Intervenção do farmacêutico na Pessoa com Asma e Rinite Alérgica, organizado pela Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos, ministrado em formato *online*	10/02/2023 a 28/02/2023
Formação da Pranarom® e apresentação de produtos	22/02/2023
Webinar "*Master Session* Eucerin®" ministrado em formato *online*	28/02/2023 a 1/03/2023
Seminário subordinado ao tema "Principais Patologias de pele na farmácia comunitária e o aconselhamento em dermocosmética", na FFUP	6/03/2023
Workshop "*Masterclass* Ducray®" nos escritórios da Pierre Fabre®, no Porto	16/03/2023
Workshop "*Masterclass* Avène®" nos escritórios da Pierre Fabre®, no Porto	21/03/2023
Webinar "Acidentes Tóxicos nos Animais- Um desafio para a farmácia", ministrado pelo Espaço animal/Patta® ministrado em formato *online*	28/03/2023
Workshop "Mitos e Desafios no Tratamento da Alergia", ministrado em formato *online* e dinamizado pela FFUP	3/04/2023
Formação sobre Suplementos Alimentares realizada pela Pharma Nord®, no Hotel Holiday Inn Gaia	18/04/2023

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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