



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

André Poças Sousa

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

André Poças Sousa

Farmácia Filomena

janeiro de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Comunitária: Doutora Paula Silva

Agosto 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, 16 de agosto de 2023

André Poças Sousa

Resumo

O presente relatório de estágio, realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto, consiste na documentação detalhada do meu estágio curricular, realizado no período de janeiro a julho do presente ano, na Farmácia Filomena, localizada em Canelas, Vila Nova de Gaia.

O teor do relatório é divisível em duas partes distintas, sendo a primeira parte focada na contextualização do local de estágio e descrição detalhada das atividades desenvolvidas e, por sua vez, a segunda parte incide sobre dois temas de teor científico com vertente de aplicação práticas nas atividades diárias da Farmácia Filomena. Na primeira parte, para além daquilo que são as atividades intrínsecas a um farmacêutico comunitário foram realizadas 5 atividades:

- Rastreio hipertensão, colesterol e diabetes
- Análise financeira de produtos em stock
- Educação para a saúde nas escolas
- Consulta Farmacêutica
- Reação adversa ao Ramipril e Portal Notificação de Reações Adversas.

Todas as atividades estão acompanhadas de uma contextualização das mesmas e assim como pelo motivo/razão de relevo para o estágio curricular. Na segunda parte, os 2 temas em questão: “Efeitos da suplementação com selénio e a prevenção do cancro” e “Análise de eficácia comparativa de anti-histamínicos no tratamento da rinite alérgica e urticária” têm como motivação a capacidade de adquirir e partilhar conhecimento sobre potenciais estratégias para melhorar o atendimento à população ao mesmo tempo que são desenvolvidos tópicos de relevo na saúde pública.

Agradecimentos

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por me propiciar a oportunidade de crescer, aprender e questionar. Parto com o sentimento de dever cumprido ao olhar para trás. Não foi fácil, mas o que recebi da FFUP deu-me a confiança para encarar qualquer desafio que a vida me apresente com a convicção que serei capaz de ter sucesso.

Ao Professor Doutor Fernando-Fernandez Llimos, pela orientação e conselhos, por E mostrar constante disponibilidade durante todo o período.

A todos na Farmácia Filomena, que me acolheram de braços abertos e se excederam para me auxiliar em tudo o que pedi. Ensinarão-me o que significa ser farmacêutico e o valor que temos para a comunidade e isso estará sempre presente. Um obrigado especial à Doutora Paula Silva por todo o acompanhamento, dedicação e mentoria. À Doutora Filomena Silva o meu maior agradecimento pela confiança depositada desde o início.

Aos amigos que muitas vezes sem saberem, foram, durante estes anos, um apoio fundamental para que os dias mais duros fossem mais fáceis. Sem eles, as memórias que levo deste percurso seriam menos calorosas.

Ao Nuno e ao Zé, pela sorte que é ter 2 pessoas na minha vida que conseguem ser tudo o que preciso que sejam sem hesitações.

Aos meus pais, pela dedicação incondicional desde sempre. Nada consegue medir a gratidão que tenho por eles. Que sintam orgulho porque este percurso também é deles.

À Maria. As palavras são poucas e curtas para encapsular a tua real importância neste momento. Dizer que sem ti, isto seria impossível, é um eufemismo. Nos momentos mais cinzentos, foste a minha Luz. Não sei como te alguma vez vou conseguir agradecer. No entanto, terei o resto da vida para tentar.

A todos que de alguma forma fizeram parte deste percurso, quer na sua totalidade, quer por breves momentos, um obrigado sentido.

Índice Geral

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	12
Secção A – Farmácia Comunitária	12
1-Contextualização do estágio curricular.....	12
2-Cronograma e sua explicação	13
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	15
Atividade 1: Rastreio hipertensão, colesterol e diabetes	15
Atividade 2: Análise financeira de produtos em stock.....	17
Atividade 3: Educação para a saúde nas escolas	19
Atividade 4: Consulta Farmacêutica.....	20
Atividade 5: Reação adversa ao Ramipril e Portal Notificação de Reações Adversas	22
Parte 2. Temas de desenvolvimento	24
Tema 1 – Efeitos da suplementação com selénio e a prevenção do cancro	24
Mecanismos moleculares do efeito anticancerígeno e diminuição da resistência a fármacos do selénio	28
MicroRNAs-210/155 e Fatores induzidos por hipoxia 1 α e 2 α (HIFs)	28
Reparação do DNA	29
Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2 (Nrf2) como alvo do selénio	30
Estudos realizados com evidências do efeito do selénio	31
Conclusão	33
Tema 2 – Análise de eficácia comparativa de anti-histamínicos no tratamento da rinite alérgica e urticária	34
Anti-histamínicos.....	35
Anti-histamínicos H1 1ª geração	36
Anti-histamínicos H1 2ª geração	36
Anti-histamínicos H2	37
Comparação da Bilastina <i>versus</i> placebo e outros anti-histamínicos	38
Farmacogenómica dos anti-histamínicos.....	39
Polimorfismos nas enzimas responsáveis pela metabolização	40
Polimorfismos nas enzimas responsáveis pelo transporte	41
Polimorfismos nos recetores de histamina	42
Polimorfismo relacionado com o tratamento da urticária	42
Conclusão	43
Conclusão global	45
Bibliografia	46
Anexos.....	59

Índice de Figuras

Figura 1: Vias metabólicas do Selénio	25
Figura 2: Taxa de resposta de ratos com tumores, in vivo, tratados com MSC e irinotecano concorrentemente vs. sequencialmente	27
Figura 3: Administração de selénio causou o aumento da expressão de proteínas reparadoras de DNA, p53 dependentes	30
Figura 4: Resumo dos estudos referidos	38

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronologia das atividades realizadas durante o estágio	14
Tabela 2: Formações realizadas durante o estágio curricular.....	15

Índice de Anexos

Anexo I. Panfletos criados para o Dia do Doente Coronário no âmbito do rastreio

Anexo II. Relatório referente à análise financeira dos suplementos de magnésio

Anexo III. “Proteção Solar” - apresentação no âmbito da educação para saúde nas escolas

Anexo IV. “Prevenção Tabágica: Perigos do tabaco tradicional e os novos desafios do tabaco eletrónico e canabinóides” - apresentação no âmbito da educação para saúde nas escolas

Anexo V. Apresentação Portal RAM

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

BHE – Barreira hematoencefálica
cAMP – Adenosina monofosfato cíclico
ccRCC – Carcinoma de células claras renais
CGI – Impressão clínica global dos investigadores
DLQI – *Dermatology Life Quality Index*
GPCRs – Recetores acoplados à proteína G
gp-P – Glicoproteína-P
HIFs – Fatores induzidos por hipoxia
IL-2 – Interleucina 2
INF-γ – Interferão gama
Keap1 – *Kelch-like ECH-associated protein 1*
MeSeH - Metilselenol
MICE – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
miRs – onco-microRNAs
mOs – *Median overall survival*
mPFS – *median progression-free survival*
MRP – Proteínas multirresistentes a fármacos
MSC – Se-Metil L-Selenocisteína
NPC – *Nutritional Prevention of Cancer*
Nrf2 – Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2
OATPs – Polipeptídeos de transporte de aniões orgânicos
OCT1 – Transportadores de catiões orgânicos 1
OR – *Odds Ratio*
Prx1 – Peroxiredoxina-1
PUC – Preço unitário de compra
PVP – Preço de venda ao público
QOL – Qualidade de Vida
RAM – Reação adversa a medicamento
RCM – Resumo das características do medicamento
RCTs – Ensaios clínicos randomizados controlados

RQLQ – *Rhinoconjunctivitis QOL questionnaire*
SELECT – *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*
SLCC22A1 – Alternativa a OCT1
SLM – L-Selenometionina
SNC – Sistema nervoso central
SNPs – Polimorfismos nucleotídeos singulares
SNS – Serviço Nacional de Saúde
TNSS – *Total nasal symptoms score*
TSS - *Total symptoms score*
WT – *Wild type*
VAS – *Visual analog score*
VEGF – Fatores de crescimento endotelial vascular

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular foi realizado na Farmácia Filomena, com início no dia 15 de janeiro de 2023 e término no dia 14 de julho de 2023.

A farmácia encontra-se localizada na freguesia de Canelas, no município de Vila Nova de Gaia, tendo 13918 habitantes (censo de 2021)¹. Uma das mais valias da farmácia é a sua localização central na freguesia, sendo assim próxima de uma unidade de saúde familiar, clínicas dentárias, clínica veterinária, escolas e comércio, entre outros. Dessa forma, o perfil do utente é bastante variado e representativo da população. De realçar a existência de utentes habituais (especialmente idosos e doentes polimedicados) com uma fidelização forte à farmácia e aos seus colaboradores, criando uma relação de confiança com a comunidade.

O horário de funcionamento da farmácia é das 09:00h às 20:00h de segunda a sábado, encontrando-se encerrada aos domingos e feriados. A farmácia encontra-se de serviço 24 horas, uma vez por mês, de forma rotativa com outras farmácias do município.

A direção técnica encontra-se a cargo da Dra. Paula Silva, filha da proprietária, Dra. Filomena Silva - responsável pela gestão da farmácia, e a equipa é formada por dois farmacêuticos (Dra. Paula Alexandra Costa e Dr. Mateus Jerónimo) e dois técnicos de farmácia (Dr. João Carlos e Dr. Pedro Gomes).

O software informático utilizado é o Spharm, produto da empresa SoftReis, que por sua vez faz parte do SIER Group.

A Farmácia Filomena oferece os serviços nucleares à atividade farmacêutica, como dispensação de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, e também serviços complementares, tais como: consulta de podologia, consulta de nutrição, massagem terapêutica, teste de antígeno COVID-19 e medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, colesterol, glicémia).

2-Cronograma e sua explicação

Nos primeiros dias do estágio, as minhas atividades, naturalmente, estiveram interligadas com a compreensão das dinâmicas da farmácia e do *software* informático, sendo este último uma novidade dado nunca ter com esta plataforma anteriormente. Como tal, durante este período, com o objetivo de desenvolver competências, as tarefas de *backoffice* ganharam uma redobrada importância, nas quais: receção e realização de encomendas, monitorização de prazos de validade e de stock, armazenamento e organização de produtos, entre outras. Estas atividades fizeram parte de toda a duração do estágio, mas tiveram, naturalmente, maior relevância numa fase inicial, onde ocuparam grande parte do horário. Este conhecimento e prática adquirida relacionada com a dinâmica da farmácia tornou a passagem para o atendimento mais fácil e intuitiva.

Ainda na primeira semana tive a oportunidade de iniciar atendimento ao público, acompanhado por uma farmacêutica, mas rapidamente (na segunda semana de estágio) passei a realizar atendimento e dispensa de medicamentos de forma autónoma, tendo sempre a possibilidade de auxílio por parte de um membro da equipa.

Com a realização da primeira atividade (“Rastreio hipertensão, colesterol e diabetes”), no mês de fevereiro, tive o primeiro grande contacto com a medição de parâmetros biomédicos, que me acompanhou no tempo restante do período de estágio.

No mês de abril fiquei responsável pela criação de um sistema visual com o objetivo de identificar, de uma forma rápida e intuitiva, as campanhas em vigor. Era uma lacuna que a farmácia apresentava e com a introdução deste sistema foi observada uma maior capacidade, por parte dos colaboradores, de posicionar os produtos em questão.

Na Farmácia Filomena a faturação e regularização do receituário está a cargo do Dr. João Carlos. Dessa forma, acompanhei-o para me inteirar de como é realizado todo o processo: a necessidade de recolher todo o receituário não eletrónico, verificação da validade das receitas, identificação das entidades em causa, entre outros.

No mês de junho foi criada a Consulta Farmacêutica. Este serviço de aconselhamento e acompanhamento dos utentes foi iniciado no âmbito de uma das atividades a constar no relatório de estágio e será abordada de forma mais aprofundada mais à frente (“Atividade 4: Consulta Farmacêutica”). A Tabela 1 sumariza a cronologia das atividades mencionadas.

Tabela 1: Cronologia das atividades realizadas durante o estágio

Atividades	jan	fev	mar	abr	mai	jun	jul
Receção e realização de encomendas							
Monitorização de prazos de validade e <i>stock</i>							
Atendimento de utentes (supervisionado)							
Atendimento de utentes (autónomo)							
Armazenamento e organização de produtos							
Medição de parâmetros biomédicos							
Devoluções a fornecedores							
Marketing e campanhas promocionais							
Receituário e faturação							
Formações internas							
A1: Rastreio hipertensão, colesterol e diabetes							
A2: Análise financeira de produtos em stock							
A3: Educação para a saúde nas escolas							
A4: Consulta Farmacêutica							
A5: Reação adversa ao Ramipril e Portal RAM							
Tema 1							
Tema 2							

Durante todo o período do estágio curricular foi-me dada a possibilidade de assistir a diversas formações, sendo estas em formato online ou presencial (nas instalações ou em locais externos), realizadas por inúmeros laboratórios sobre uma gama alargada de produtos. Estas formações permitiram-me conhecer novos produtos de uma forma diferente e com suporte científico, adquirindo assim conhecimento útil para proporcionar um atendimento e um aconselhamento farmacêutico mais completo e com confiança, apresentando melhores resultados para o utente e, ao mesmo tempo, enriquecer a minha experiência na farmácia comunitária.

Na Tabela 2 estão resumidas essas mesmas formações.

Tabela 2: Formações realizadas durante o estágio curricular

Laboratório	Duração	Tipo de Formação	Data
Uriach	20 min	Presencial (Farmácia)	16 jan
(Perrigo)	30 min	Presencial (Farmácia)	2 fev
Pharma Nord (Suplementos BioActivo)	4 h	Presencial	4 fev
Alter	30 min	Presencial (Farmácia)	5 fev
Boiron	30 min	Presencial (Farmácia)	13 fev
Stada	15 min	Presencial (Farmácia)	17 fev
Aflofarm (Dextazin)	30 min	Presencial (Farmácia)	6 mar
Ferraz Lynce	20 min	Presencial (Farmácia)	7 mar
Boiron	20 min	Presencial (Farmácia)	8 mar
Dermoteca (Gama D'Aveia)	20 min	Presencial (Farmácia)	2 mai
Azevedos	30 min	Presencial (Farmácia)	2 jun
Raul Vieira (Ansiedade & Distúrbios do Sono)	1 h	Presencial	4 jun
-Heel (Doenças Musculoesqueléticas)	1 h	Presencial	4 jun
GSK	15 min	Presencial (Farmácia)	4 jun
Jaba Recordati (Procto-Glyvenol)	1 h	Presencial	9 jun
ISDIN	30 min	Presencial (Farmácia)	3 jul

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Rastreio hipertensão, colesterol e diabetes

As doenças cardiovasculares são uma das principais causas de morte em Portugal, sendo que o grupo de doenças do aparelho circulatório representa um terço de todas as mortes no país². Estas doenças apresentam um grande número de fatores de risco, destacando-se o tabagismo, hipertensão arterial, colesterol elevado, diabetes, sedentarismo e consumo excessivo de álcool³. No dia 14 de fevereiro celebrou-se o “Dia Nacional do Doente Coronário” e, aproveitando o simbolismo associado, a Farmácia Filomena realizou um rastreio da hipertensão arterial, colesterol e diabetes. Estes fatores

de risco são muitas das vezes conotados de silenciosos, visto que só se manifestam sintomaticamente numa fase avançada da sua evolução, tornando a prevenção o ponto chave para evitar consequências mais graves para a saúde dos utentes.

Tecnicamente, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) preparou-me para ser capaz de executar, sem dificuldade, as medições anteriormente referidas. No entanto, senti a necessidade de aprofundar os conhecimentos teóricos sobre a forma como realizar o rastreio conforme as normas definidas na comunidade científica⁴.

Não com menos importância, também foi necessário criar uma forma de comunicar com os utentes, de forma a conseguir transmitir a mensagem a que me propus. Escolhi elaborar um folheto informativo com informação recolhida de várias fontes bibliográficas³⁻⁸, onde, de forma resumida, tentei alertar para os principais fatores de risco da doença coronária, uma explicação das doenças em causa e valores de referência para, de uma forma autónoma, o utente ser capaz de avaliar melhor o seu estado de saúde e perfil de risco.

O rastreio teve uma adesão de 37 utentes e foi fácil de traçar um perfil do mesmo: a maior parte dos voluntários apresentavam hipertensão arterial, colesterol elevado e, embora em menor escala, os valores de glicemia descontrolados. É importante ressaltar que estamos perante um rastreio realizado numa farmácia, o que leva a uma amostra incompleta da população geral. Dessa forma, estivemos perante utentes idosos, muitos deles polimedicados e com outras comorbilidades. Foi também interessante observar a existência de doentes diagnosticados e medicados para uma das doenças em questão, mas apresentavam, ainda assim, valores superiores aos de referência. Estes achados mostram a necessidade de melhoria dos sistemas de acompanhamento dos doentes, principalmente aqueles que se encontram medicados por um longo período de tempo.

Esta atividade proporcionou-me um contacto direto com os utentes numa fase inicial do estágio, o que me permitiu desenvolver *soft skills* indispensáveis na farmácia comunitária como a comunicação, empatia e capacidade de explicar conceitos científicos a uma população menos versada nos temas em questão. O farmacêutico tem a obrigação de contribuir para elevar o nível de saúde da população em toda a linha. O acompanhamento dos utentes após o diagnóstico e a prevenção da doença são lacunas centrais do nosso Serviço Nacional de Saúde (SNS). Essas falhas podem e devem ser uma oportunidade para o farmacêutico assumir um papel importante como profissional de

saúde, pois é, em regra geral, o “ponto de entrada” dos utentes no SNS, podendo assim oferecer um serviço de proximidade, com elevado conhecimento técnico-científico.

Atividade 2: Análise financeira de produtos em stock

Com o objetivo de aumentar a rentabilidade da farmácia, ao nível da gestão de *stocks* e diminuição da elevada quantidade de devoluções de produtos que acabam por não ser comercializados, foi-me proposto pela diretora técnica realizar uma pequena análise financeira às opções disponíveis de um determinado produto que foi a Vitamina C. Este exercício apresenta, talvez de uma forma não tão direta, uma importante função do farmacêutico no contexto da farmácia comunitária: a gestão eficiente de recursos de forma a proporcionar o melhor serviço possível à comunidade. A opção pela comparação entre as diversas formas de Vitamina C no mercado deveu-se a uma elevada panóplia de produtos em *stock*, de várias marcas e formas farmacêuticas, muitas delas sem qualquer expressão no mercado, tornando-se encargos financeiros para a Farmácia Filomena.

Assim, utilizando a informação presente no sistema informático Spharm foi possível retirar informação que me permitiu criar um *dataset* com: o nome, forma farmacêutica, número de unidades existentes, o preço unitário de compra (PUC), o preço de venda ao público (PVP), a margem da farmácia, o número de entradas do produto (normais, onde foi pago o PUC, e bónus, que resultaram de embalagens sem custo para a farmácia) e o número de saídas do produto. Foi também delimitado um período de aproximadamente 14 meses (de 1 de janeiro de 2022 a 17 de fevereiro de 2023) de forma a não existir variabilidade nos dados recolhidos após essa data.

Embora estes dados já permitissem algumas considerações, era necessário aprofundar mais a análise para tecer conclusões relevantes. Utilizando o Microsoft Excel, foram formuladas diversas variáveis, tais como: o valor total de entradas, o valor total das saídas, número de entradas totais por mês, número de saídas por mês, o rácio entre saídas e o *stock*, o saldo (resultante da diferença entre o PVP e o PUC), o saldo por cada entrada normal (dividindo o saldo por cada entrada normal), o saldo por cada entrada total (onde se consideraram as entradas bónus como se de normais se tratassem), a margem aplicada aos dois valores anteriores e, por fim, a margem aplicada ao saldo por cada entrada total multiplicando por cada entrada por mês.

Após obter toda esta informação, o passo seguinte passou por criar um relatório com as conclusões obtidas. Com o objetivo de evidenciar os resultados e ao mesmo tempo tornar apelativo a sua interpretação, foram usados elementos gráficos que melhor captam as diferenças entre os produtos em análise.

Depois de serem apresentados as conclusões à diretora técnica e a proprietária, que reconheceram o potencial do trabalho feito, foi-me proposto continuar esta atividade e alargar a novos grupos de produtos na farmácia. Duas novas análises foram então realizadas, comparando antigripais e suplementos de magnésio. De forma a não se tornar demasiado extenso, penso que partilhar este último tem maior relevância, pois foi a análise mais longa, com mais conclusões e com maior potencial de ganhos para a farmácia. Devido à maior quantidade de dados associados, tornou-se relevante optar por um outro *software* mais direcionado e especializado para organização e visualização de dados, o Tableau. O Anexo II. corresponde ao relatório resultante da análise financeira aos suplementos de magnésio. Incluo também o *link* onde é possível consultar as visualizações geradas, de forma interativa:

https://public.tableau.com/views/Magnsio/RESUMO?:language=enUS&:display_count=n&:origin=viz_share_link

Esta atividade permitiu-me ter um papel ativo na gestão da farmácia, criando condições para adquirir produtos de uma forma mais inteligente, tendo uma base analítica forte. No entanto, esta atividade pode sempre ser melhorada, quer utilizando formulações mais específicas quer reduzindo potenciais erros na recolha de dados. Um deles prende-se com a flutuação do preço a que os produtos são adquiridos, que por vezes podem criar conclusões falaciosas. Outra dificuldade identificada incide sobre a natureza da compra desses mesmos produtos, muitas vezes negociados em conjunto pelos laboratórios, com condições económicas variadas e complexas. No entanto, as considerações apresentam validade e devem ser vistas como um complemento para uma tomada de decisões apoiada.

O farmacêutico do futuro não pode cingir a sua atividade, na farmácia comunitária, apenas à venda de medicamentos e ao aconselhamento, principalmente numa era onde a otimização de custos é primordial para a prestação de um serviço de valor acrescentando, perante a comunidade, devendo assim diferenciar-se e ser polivalente, apostando assim na integração de outras áreas de conhecimento na sua profissão.

Atividade 3: Educação para a saúde nas escolas

Por iniciativa da diretora técnica, Dra. Paula, foi-me proposta a realização de apresentações de temas de saúde pública com o objetivo de serem apresentados no Agrupamento de Escolas de Canelas. Esta oportunidade emerge da forte relação devido à forte relação da Farmácia Filomena com a comunidade da freguesia e, em particular, com os estabelecimentos de ensino, onde de uma forma regular, marca presença com formações ou apoio em questões de Saúde Pública.

Os temas das apresentações foram definidos em concordância com a farmácia e com o agrupamento, tendo em consideração as idades dos estudantes e as mais valias pedagógicas associadas a esses temas. As turmas escolhidas para as apresentações, pelo agrupamento, foram do 5º, 6º e 9º ano. A heterogeneidade dos grupos etários destes jovens levou à opção por dois tópicos distintos: para os alunos do 5º e 6º ano, optou-se por uma apresentação sobre a “Proteção Solar” enquanto para os do 9º ano, a apresentação teve como tema a “Prevenção Tabágica: Perigos do tabaco tradicional e os novos desafios do tabaco eletrónico e canabinóides”.

Depois da definição dos temas, foi necessário definir a melhor estratégia de comunicação para um público de uma faixa etária drasticamente distinta daquela a que, durante o MICF estive exposto.

No caso das turmas de 5º e 6º ano, estamos perante crianças com 10 e 11 anos. Esta faixa etária ainda não possui, em regra geral, um conhecimento científico extenso, o que obriga a uma abordagem comunicacional mais simples e cativante, de forma a ser entendida e assimilada pelo público. Assim, esteticamente, a apresentação foi pouco densa, com muitas imagens e ilustrações de forma a não perder a atenção das crianças. Foi também importante promover a participação das mesmas e assim potenciar o tempo de atenção ao que estava a ser apresentado. A apresentação pode ser consultada no Anexo III.

No caso das turmas de 9º ano, os desafios foram outros. Estando perante alunos com 14 e 15 anos, idade no intervalo principal de início do consumo tabágico (83% de todos os consumidores). Mais concretamente, aos 15 anos, 20% de todos os fumadores começaram a fumar de forma regular⁹. Estes números são de um contexto mundial, mas em Portugal existem 136 246 fumadores diários e 30 804 fumadores ocasionais entre os 15

e os 24 anos¹⁰. Dessa forma, o tema é particularmente apelativo de ser explorado num contexto escolar, permitindo informar e alertar para os perigos do tabaco, tanto o tradicional como alternativas que têm ganho maior popularidade nos últimos anos, especialmente nas faixas etárias em questão, esclarecer potenciais dúvidas e desmontar preconceitos ou ideias erradas. Para além do tabagismo clássico, as novas formas de consumo de nicotina têm aumentado o número de consumidores – em 2019, 3,2% da população que já tinha experimentado cigarro eletrónico ou aparelhos eletrónicos semelhantes, mas com o aumento de popularidade destas formas alternativas, certamente será observada uma percentagem muito maior atualmente¹⁰. O estudo ESPAD 2019, feito numa amostra de alunos entre os 15 e os 16 anos, que frequentam o ensino público, reporta que 34% afirmou já ter experimentado cigarros tradicionais, 26% cigarros eletrónicos e 5% tabaco aquecido¹⁰.

Não menos relevante, o consumo de canabinóides em Portugal, entre os 15 e os 34 anos, é inferior à média europeia (8% vs. 15,1%)¹¹. A discussão emergente sobre a liberalização da cannabis para consumo recreativo obriga a um esforço dos profissionais de saúde para informar sobre as possíveis implicações do consumo destas substâncias e, também, munir os jovens de conhecimento que os permita resistir à contrainformação. A apresentação pode ser consultada no Anexo IV.

Tendo em consideração o *feedback* dos alunos e professores, a iniciativa foi muito bem recebida por todas as turmas e o objetivo das formações foi conseguido: partilhar conhecimento especializado sobre saúde com o objetivo de educar e informar populações em idade escolar. Não menos importante foi também uma oportunidade para cimentar e elevar o papel do farmacêutico comunitário como profissional de saúde, que muitas vezes é desvalorizado. Sendo este parte de uma classe extremamente qualificada e apta para ter membros ativos na sociedade para além do balcão e iniciativas como esta albergam um potencial tremendo que deve ser aproveitado.

Atividade 4: Consulta Farmacêutica

Nos últimos anos estivemos perante desenvolvimentos tremendos na área do medicamento e da terapêutica, o que permite ter respostas mais eficazes e com melhor taxa de sucesso a doenças cada vez mais complexas. Acompanhado por um aumento da esperança média de vida da população e por um limite de acesso à medicação cada vez

mais baixo, é, com naturalidade, que nos encontramos perante uma população extremamente polimedicada. Esta conclusão, analisada de forma isolada, não revela nenhum problema em si mesma, mas, quando associada a uma reduzida literacia em saúde da população (Portugal apresenta um valor percentual da população com um nível problemático de literacia em saúde (38,1%)¹², consideravelmente superior à média europeia (35,2%), um SNS que apresenta lacunas de organização e orçamentais, que levam a um acompanhamento deficitário dos utentes, pode potenciar problemas graves de saúde. A Consulta Farmacêutica emerge então como uma potencial resposta a estes problemas. As farmácias, e por consequência os farmacêuticos comunitários, são o ponto de acesso primordial aos cuidados de saúde da população. Assim, encontram-se numa posição privilegiada para terem um papel fulcral na prevenção, deteção e correção de variados problemas de saúde.

Em conjunto com a direção técnica da Farmácia Filomena, delineou-se um plano para a introdução de serviço de acompanhamento personalizado ao utente (denominado de Consulta Farmacêutica) onde as atividades a ser desenvolvidas seriam as seguintes: Revisão da Medicação – “serviço estruturado através do qual toda a medicação da pessoa com doença é avaliada periódica e sistematicamente, e que tem como objetivo otimizar a utilização do medicamento e melhorar os resultados em saúde”¹³, Gestão do Estado da Doença (*Disease state management*), Follow-Up Terapêutico, entre outros.

O guião para a realização da Consulta Farmacêutica foi largamente inspirado nas orientações da Ordem dos Farmacêuticos¹³, nomeadamente nos pontos “13. Entrevista Inicial Farmacêutica” e “14. Processo de Revisão da Medicação”. Aproveitando o elevado conhecimento e tempo investido na redação das orientações é, dessa forma, possível proporcionar consultas mais homogêneas entre si e diminuir os erros nos procedimentos e registos de informação. Importante também referir que as orientações contêm material de apoio, para a realização dos questionários e angariação de informação sobre o utente, padronizado, o que aporta mais suporte científico e é mais facilmente interpretado por outros profissionais de saúde.

Como ferramentas para a realização das atividades propostas, as fontes de consulta de informação usadas foram, maioritariamente, os resumos de características do medicamento (RCM), acedidos através do INFOMED, onde se encontra compilada toda a informação fundamental relacionada com os fármacos, sítios com o www.drugs.com¹⁴, que

dispõe de uma ferramenta de procura de interações medicamentosas e o conteúdo lecionado na unidade curricular “Cuidados Farmacêuticos”, lecionada no ano letivo de 2022/2023.

Este serviço foi introduzido no final do mês de junho na Farmácia Filomena, o que limitou a adesão dos utentes ao serviço durante o período do estágio. No entanto, as Consultas Farmacêuticas irão continuar fora desse âmbito sendo realizadas por outros farmacêuticos da equipa, visto ser um serviço diferenciado que a farmácia oferece, quando comparada com as concorrentes mais próximas.

Atividade 5: Reação adversa ao Ramipril e Portal Notificação de Reações Adversas

Durante o atendimento, foi-me comunicado por uma utente que, devido a uma reação adversa ao Ramipril, encontrava-se a mudar para um novo medicamento anti hipertensor.

Após esta interação, em conversa com os colaboradores da farmácia, apercebi-me que não era conhecida, de todos, a existência do Portal de Notificação de Reações Adversas (Portal RAM) e do protocolo para o reporte dessas mesmas reações adversas. O Portal RAM, parte integral do Sistema Nacional de Farmacovigilância, é peça fundamental para a determinação dos perfis de segurança dos medicamentos, em contexto real. Uma reação adversa é “uma reação a um medicamento que não era esperada ou desejada” e encontra-se presente no RCM / folheto informativo. O Portal RAM é, assim, uma forma simples, individualizada e rápida de comunicar estas reações adversas, sendo possíveis de comunicar pelo próprio utente ou por um profissional de saúde, como é o caso do farmacêutico.

O reporte consiste: na descrição da reação adversa; na descrição medicamento que a potencialmente provocou (nome, lote, posologia, forma farmacêutica, via de administração, data da toma, dosagem, justificação do uso do medicamento); na caracterização do doente (deve conter pelo menos um dos seguintes campos: iniciais, sexo, data de nascimento, data da reação adversa, peso ou altura); caracterização do notificador; outras informações (medicamentos concomitantes, se ocorreu um erro de medicação, alergias conhecidas, repetição da reação adversa com nova toma do medicamento, entre outras). Toda esta informação necessita de autorização, à luz da proteção de dados, visto

ser necessária a partilha de informação pessoal, no momento da notificação da reação adversa.

Existe um manual de utilizador onde se encontra compilada a informação necessária para compreender o funcionamento do Portal RAM¹⁵.

O Portal RAM é um elemento importante na farmacovigilância dos fármacos comercializados em Portugal, mas o seu uso pelos farmacêuticos comunitários é reduzido. Um estudo realizado por investigadores da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto e pelo CINTESIS¹⁶ concluiu que 53% dos farmacêuticos inquiridos nunca reportaram uma possível RAM. Paralelamente, o mesmo estudo refere que 63% dos farmacêuticos que já procederam à notificação de RAM, não tiveram dificuldade em fazê-lo. Estes dados apontam para um serviço intuitivo e de fácil utilização, mas pouco estabelecido na rotina das farmácias comunitárias.

Com o objetivo de alertar para a importância desta ferramenta, foi preparada, para a equipa, uma apresentação onde foi clarificado o intuito do Portal RAM e como se deve proceder a uma notificação no mesmo. Essa apresentação pode ser consultada no Anexo V.

A farmacovigilância é fundamental para garantir o bom funcionamento e traçar o perfil segurança dos fármacos em uso real. O Portal RAM é uma ferramenta indispensável para que os utentes e profissionais de saúde, especialmente os farmacêuticos, possam contribuir para um conhecimento mais completo das possíveis reações adversas dos medicamentos. Há uma falha clara na adesão a esta ferramenta e essa inércia tem de ser combatida, pois o reporte de reações adversas é uma função fundamental do farmacêutico como profissional de saúde, perante a comunidade.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Efeitos da suplementação com selénio e a prevenção do cancro

A suplementação como forma preventiva de doenças, com resposta a doenças já existentes ou, como complemento da dieta, tem tido um aumento nos últimos anos. Um destes suplementos com elevada procura é o selénio. Embora este esteja presente em muitos alimentos, tais como castanhas do Brasil, marisco e órgãos de animais, os seus níveis médios na população atualmente são reduzidos. O selénio é essencial para os seres humanos em termos nutricionais e é parte fundamental das selenoproteínas. Estas desempenham papéis importantes em diversos mecanismos do corpo humano, sendo exemplo a reprodução, o metabolismo das hormonas da tiroide, a síntese de DNA e na proteção contra danos oxidativos e infeções. Existem caracterizadas, até hoje, 25 selenoproteínas em mamíferos.

O selénio pode ser encontrado em forma orgânica, sendo a L-Selenometionina (SLM) e Se-Metil L-Selenocisteína (MSC) os principais exemplos¹⁷ e em forma inorgânica, tendo como exemplo os selenatos, selenetos e selenitos¹⁸. O metabolismo do Selénio no corpo humano apresenta várias possibilidades, como pode ser observado na Figura 1¹⁹.

A transformação do selénio orgânico em metilselenol (MeSeH), que tem sido alvo de estudo como um metabolito com atividade anticancerígena, pode ser pela via cistationina β -sintase onde a SLM é convertida em selenocistationina que em seguida é por sua vez convertida a selenocisteína, pela enzima cistationina γ -liase, e em seleneto de hidrogénio, pela enzima selenocisteína β -liase²⁰. Por sua vez o MSC é diretamente convertido a MeSeH, pela via selenocisteína β -liase.

Tendo em conta as diferenças entre as moléculas de SLM e MSC, é provável que o MSC apresente maior potencial terapêutico, visto apresentar menos reações e estádios intermédios para atingir o MeSeH.

O selénio apresenta efeitos contraditórios no organismo: é capaz de apresentar um efeito potenciador do sistema imunitário e, também, um efeito supressor do mesmo. O efeito potenciador do sistema imunitário prende-se com a ativação e proliferação das células B e com a promoção da diferenciação das células do sistema imunitário^{21,22}. Outro

estudo, em ratos, defende que este é responsável por diferenciar a diferenciação das células T para o fenótipo Th1, por ação do aumento da interleucina 2 (IL-2) e do interferão gama (INF- γ), importantes na sinalização do processo inflamatório²².

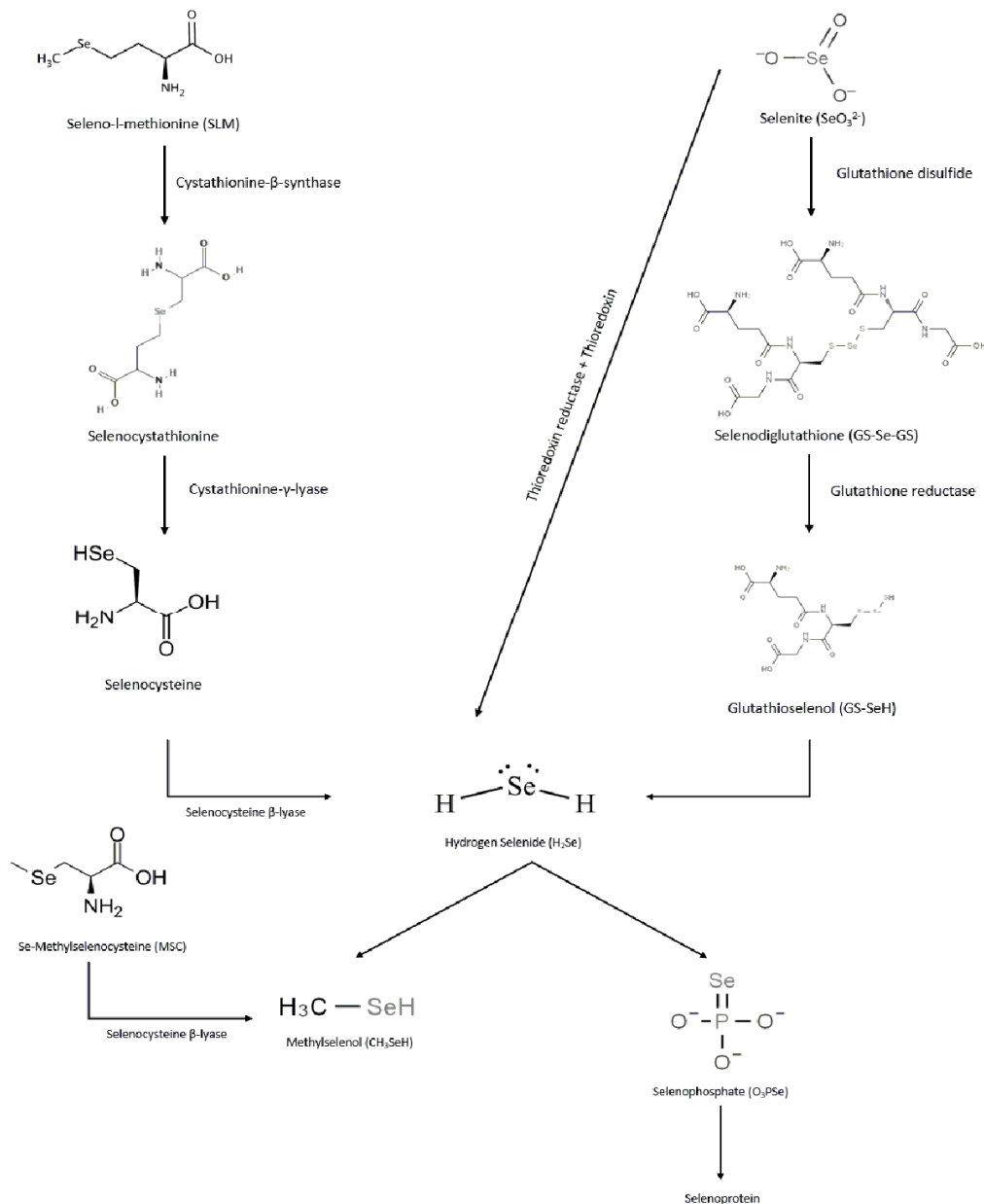


Figura 1: Vias metabólicas do Selênio

No entanto, estudos também apontam que um excessivo consumo de selênio pode levar a uma diminuição da concentração de IL-2 e INF- γ no sangue e tecidos, o que potencialmente pode levar a uma redução da capacidade imunitária e a lesões oxidativas²³.

Isto indica que a suplementação em quantidades elevadas apenas deve ser considerada em pessoas que apresentem deficiências em selênio.

Comprovada a capacidade de influenciar o sistema imunitário, o selênio, naturalmente, foi também considerado como potencial agente anticancerígeno. Esta suspeita foi primeiramente estudada em 1957, onde um estudo provou que a ingestão de selênio protegia o fígado de ratos de necrose²⁴. No final dos anos 60 foi sugerido como agente anticancerígeno²⁵ e mais tarde, nos anos 90, ganhou relevo com a possibilidade ser considerado um agente preventivo do cancro, algo que ensaios clínicos vieram a desmentir²⁶. Um destes estudos foi o *“Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial”* (SELECT)^{27,28}. O objetivo deste estudo foi determinar se o selênio e/ou a vitamina E tinham a capacidade de serem utilizados como agentes preventivos do cancro. Foram administrados 200 µg de selênio, na forma de SLM, combinados (ou não) com 400 unidades internacionais de vitamina E, por dia. Passados 5,5 anos, não foi encontrada nenhuma relação de causalidade entre esta administração com a redução de aparecimento de cancro da próstata, o âmbito do estudo²⁹. Foi, ainda, descoberto que níveis muito elevados de selênio poderiam causar o efeito oposto, potenciado o aparecimento de cancro da próstata, em homens que tinha níveis muito elevados de selênio²⁹. No entanto, existem dois fatores a considerar sobre a ineficácia deste estudo: o tipo de selênio utilizado e os níveis de selênio iniciais dos participantes. Foi usado, no estudo SELECT, SLM como fonte de selênio enquanto que, noutros estudos com resultados mais animadores (como o *Nutritional Prevention of Cancer* (NPC)) foi utilizada uma levedura enriquecida com selênio, contendo assim SLM, mas também MSC, que anteriormente foi considerada uma fonte mais efetiva, como agente preventivo³⁰. Quanto aos níveis séricos de selênio, o estudo SELECT Incidiu sobre voluntários que continham valores normais de selênio e eram considerados saudáveis, ao contrário do estudo NPC, por exemplo, onde os participantes tinham valores séricos de selênio muito reduzidos. As conclusões do estudo NPC serão abordadas mais à frente, na secção “Estudos realizados com evidências do efeito do selênio”.

Com os resultados questionáveis sobre a capacidade de o selênio ser considerado um agente preventivo do cancro *per si*, foi avaliado o potencial do selênio como coadjuvante dos fármacos anticancerígenos, em vez do seu uso profilático. Como o auxílio de modelos xenográficos humanos, foi demonstrada sinergia terapêutica entre o selênio e

estes fármacos, estando a relação dependente da dose e da sequência da administração³¹⁻³⁵. Concluiu-se que tumores resistentes a fármacos necessitam de uma dose superior de selénio quando comparado com tumores sensíveis. Foi também observado que o momento da administração de do selénio foi fulcral para o efeito, como pode ser observado na Figura 2.

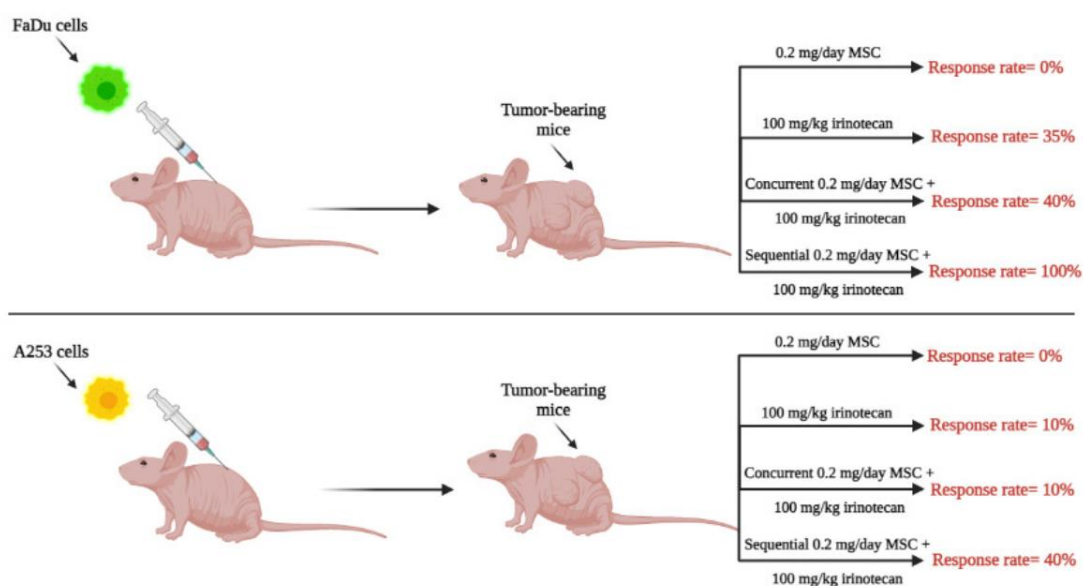


Figura 2: Taxa de resposta de ratos com tumores, in vivo, tratados com MSC e irinotecano concorrentemente vs. sequencialmente

Usando a dose máxima não tóxica de MSC (10mg/kg/dia) e a dose máxima tolerada de irinotecano (100mg/kg/Wk x 4) os melhores resultados terapêuticos foram atingidos com uma administração oral inicial de MSC, durante 7 dias, seguida de uma administração intravenosa concomitante de irinotecano, que iniciava no dia 7. Este esquema de administração promoveu a proteção dos tecidos saudáveis do modelo experimental (ratos) da toxicidade associada ao irinotecano e permitiu uma administração de uma dose superior deste último, aumentando assim o potencial terapêutico do tratamento. Adicionalmente, em tumores da cabeça e pescoço, verificou-se que a administração de uma dose ótima de SLM ou MSC (0.2mg/rato/dia x 7) resultou na estabilização da vascularização do tumor e aumentou a capacidade do fármaco chegar ao tumor^{32,35,36}.

Com base nestas conclusões, foi testada uma hipótese: se administração de doses elevadas, não-toxicas, de SLM aumentariam a eficácia do axitinib, fármaco que tem como alvo os fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF) 1-3, sem aumentar a toxicidade em doentes com carcinomas de células claras renais (ccRCC) avançado. Aos doentes foi

administrado doses crescentes de SLM (2500, 3000 e 4000 µg) durante 14 dias, 2 vezes por dia. Após os 14 dias, recebiam apenas 1 dose de SLM e, ao mesmo tempo, 5 mg de axitinib, 2 vezes por dia. Esta administração continuou até progressão da doença ou aparecimento de toxicidade¹⁷. Os valores da taxa de resposta objetiva (*objective response rate*, ORR) dos doentes com ccRCC que realizaram 1 ou mais ciclos do tratamento combinado foi de 55%, onde 3 apresentaram uma resposta completa e 14 uma resposta parcial, existiu um tempo médio de sobrevivência sem progressão de doença (*median progression-free survival*, mPFS) de 9.92 meses e uma média de sobrevivência geral (*median overall survival*, mOs) de 17.2 meses. A concentração de selénio no sangue nos doentes com resposta completa foi de 34 µg no dia 14 e 129 µg passado 7 meses, concentrações semelhantes às relatadas nos ensaios pré-clínicos, em modelos tumorais³⁷. Comparativamente, os doentes com resposta parcial foi de 20 µg no dia 14 e 69 µg passado 7 meses. A nível de toxicidade, foram reportados casos de fadiga, hipertensão e perda de peso. Não foi detetada nenhuma toxicidade de grau 4 (com elevado risco de vida) nem nenhuma morte foi observada.

Os resultados mostram potencial terapêutico nesta combinação, sendo dependente da dose, momento da administração e apresentam um perfil de segurança ideal para serem considerados como uma opção terapêutica.

Mecanismos moleculares do efeito anticancerígeno e diminuição da resistência a fármacos do selénio

Estes mecanismos estão, obrigatoriamente, relacionados com o tipo de selénio considerado, a dose administrada, o momento de administração e o tipo de tumor. Nos estudos realizados, foram usadas elevadas doses de SLM e MSC em ccRCC e cancros da cabeça, pescoço e pulmões.

MicroRNAs-210/155 e Fatores induzidos por hipoxia 1α e 2α (HIFs)

Na maioria dos tumores de estados avançados encontramos-nos perante um aumento de onco-microRNAs (miRs) e HIFs: o HIF-1α está relacionado com a regulação da glicólise enquanto o HIF-2α regula genes associados ao metabolismo de lipoproteínas e estão envolvidos em fases mais tardias dos cancros³⁸. Os miRs 210 e 155 são induzidos por hipoxia e encontram-se sobre expressos em células do ccRCC. Este conjunto de

biomarcadores regulam a expressão de genes alvo associados ao aumento de angiogénese, crescimento tumoral e resistência a fármacos³⁹.

O selénio, nomeadamente nas formas SLM e MSC, tem a capacidade de diminuir a produção destes biomarcadores, o que pode resultar na sensibilização de certos tumores ao tratamento. Esta diminuição leva, por sua vez, a uma diminuição da expressão de genes importantes para a angiogénese tumoral (formação de novos vasos sanguíneos) como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁴⁰. A mediação da hipoxia é atribuída principalmente ao dímero HIF-1, que tem duas subunidades: HIF-1 α , dependente de oxigénio, e HIF-1 β , que é expresso de forma constitutiva. Em condições de baixos níveis de oxigénio, dá-se uma dimerização para a HIF-1 β que posteriormente se desloca para o núcleo onde se liga a um elemento regulatório em *cis* do DNA. Esta ligação origina a transcrição do VEGF com o objetivo de ajudar a célula a adaptar-se à diminuição de oxigénio⁴¹. No caso do HIF-2 α estamos perante um processo similar⁴². Este é um mecanismo existente em células cancerígenas, onde aumentam a produção de HIFs com o objetivo de aumentarem a quantidade de oxigénio, necessário para o crescimento tumoral, o que torna o HIF como um alvo apetecível na terapêutica contra o cancro⁴³.

Reparação do DNA

O selénio melhora a reparação do DNA, o que permite uma melhor capacidade de este resistir a agentes que provocam danos no DNA, aumentando assim a eficácia dos agentes quimioterapêuticos, pois têm a capacidade de proteger as células saudáveis. Um estudo realizado com fibroblastos embrionários de ratos wild type (WT) e p53 -/- onde foi adicionada oxaliplatina, um quimioterápico, demonstrou que o selénio conferiu proteção às células WT ao aumentar a produção de proteínas reparadoras de DNA como a XPC, XPE e Gadd45a, todas elas p53 dependentes. Nas células p53 -/- não foi observada a mesma proteção, como pode ser visualizado na Figura 3⁴⁴.

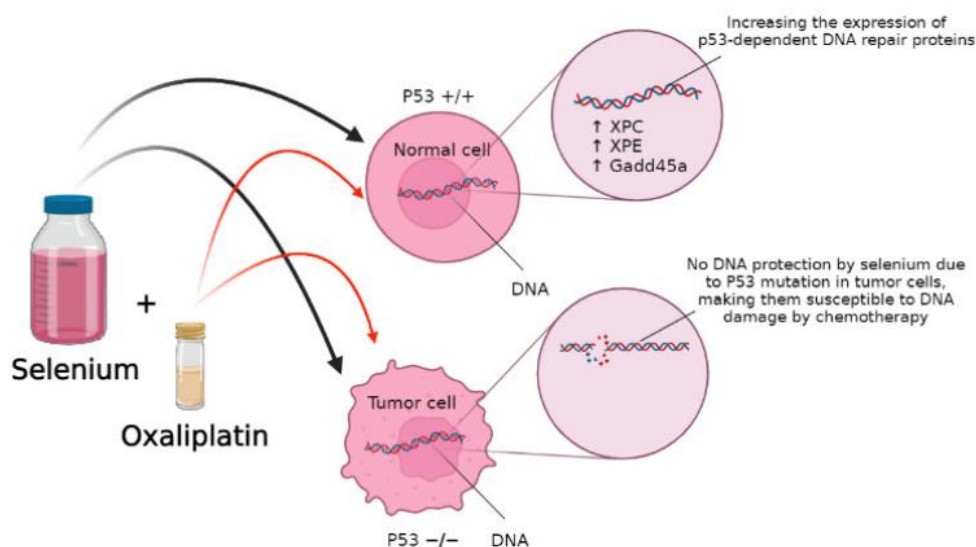


Figura 3: Administração de selênio causou o aumento da expressão de proteínas reparadoras de DNA, p53 dependentes

Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2 (Nrf2) como alvo do selênio

O Nrf2 tem ganho relevo como fator de transcrição pois é regulado a nível epigenético, molecular e metabólico⁴⁵. Este fator tem a capacidade de proteger tecidos saudáveis de lesões oxidativas, mas também pode comportar-se como uma proteína oncogénica (proteínas codificadas por oncogenes e apresentam o potencial de causar cancro em tecido tumoral)⁴⁶.

Doses controladas de selênio promovem o aumento de Nrf2 em tecidos saudáveis e a diminuição de Nrf2 em tecidos tumorais^{35,47}. Foi observada esta regulação num ccRCC, onde esta diferenciação da presença de Nrf2 se correlaciona com a capacidade de sensibilização dos tecidos à quimioterapia. A proteção tecidual associada ao selênio pode então estar relacionada com o aumento de Nrf2, o que resulta em níveis mais baixos de espécies reativas de oxigénio, numa ativação dos PHDs, enzimas que regula a degradação dos HIFs (como resposta à existência ou não de oxigénio) e ativação dos genes reparadores de DNA, que ativa a “Nrf2/Kelch-like ECH-associated protein 1 (Nrf2/Keap1) pathway”^{48,49} que, em alguns tipos de cancro, promove homeostasia *redox* e apresenta propriedades anti tumorais⁴⁸. Por sua vez, uma ativação exagerada de Nrf2 provoca a sobrevivência de células cancerígenas pois inibe apoptose e a reprogramação metabólica. De facto, estudos indicam

que uma sobre expressão constitutiva de Nrf2 é um sinal de mau prognóstico de vários tipos de cancro⁵⁰.

Outra consequência importante da sobreativação dos recetores Nrf2 é o aumento da expressão de proteínas multirresistentes fármacos (*multidrug resistance proteins*, MRP) que, como o nome indica, aumentam a hipótese de os tumores não serem sensíveis ao tratamento quimioterapêutico^{51,52}.

O Nrf2 pode ser responsável pela resistência à hipoxia, o que em células tumorais, em casos de sobreexpressão, é uma possível explicação para a resistência à quimioterapia. Num estudo, realizado em modelos de células tumorais humanas, foi possível observar uma supressão do crescimento tumoral, provavelmente relacionado com a diminuição da angiogénese que é atingida, como já foi referido anteriormente, pela inibição da ativação do HIF-1 α e do VEGF, sendo a inibição, neste caso, relacionada com a inibição do Nrf2⁵³.

Descobertas *in vitro* demonstram que a hipoxia ativa o Nrf2, que, por sua vez, leva a um aumento da peroxiredoxina-1 (Prx1). Mutações na Keap1 causam uma ativação constitutiva ativação do Nrf2 que culmina na perda da função de supressão tumoral do Nrf1. Prx1 é uma enzima com atividade destoxificante, mas facilmente anulada por espécies reativas de oxigénio⁵⁴. Estando perante um ambiente de *stress* celular dá-se uma alteração de conformação da enzima, tornando-se numa chaperona molecular que promove a alterações na atividade de proteínas relevantes no controlo do crescimento celular e sobrevivência^{29,30}. O selénio demonstrou ter capacidade de atuar nesta via, suprimindo o aumento da Prx1, o que permite uma ação mais efetiva dos fármacos no combate contra o cancro, em certos casos. Nomeadamente, em células que se encontrem num ambiente de hipoxia declarado, algo que não foi observado em ambiente com quantidade de oxigénio normal^{55,56}. Um estudo relata que a suplementação de selénio resultou numa diminuição dos efeitos cardiotóxicos da doxorubicina, através da inibição da via de ativação do Nrf2, o que resultou num menor *stress* oxidativo⁵⁷.

Estudos realizados com evidências do efeito do selénio

Revisão Cochrane: 55 estudos observacionais, diminuição da incidência de cancro (*Odds Ratio* (OR) = 0.69 com um intervalo de confiança a 95% de 0.53 – 0.91) e diminuição da taxa de mortalidade de cancro (OR = 0.60 com um intervalo de confiança a 95% de 0.39 – 0.93) associadas a maior exposição ao selénio. Relatou efeito mais acentuado no cancro

do estômago, bexiga e próstata⁵⁸. No entanto, ensaios clínicos não demonstraram esse efeito na redução do risco.

Meta análise de 69 estudos epidemiológicos: elevada exposição ao selênio diminui risco do cancro da mama, pulmão, esófago, gástrico e próstata. Sem relação com o risco de cancro colorretal, bexiga e pele (OR = 0.78, intervalo de confiança a 95% de 0.73-0.83)⁵⁹.

Linxian Nutrition Intervention Trials: estudos controlados com placebo, 29 584 participantes. Destes, os que receberam suplementação com selênio, betacaroteno e vitamina E apresentaram taxas de mortalidade inferiores, sobretudo no cancro do estômago⁶⁰.

Estudo NPC: administração de 200 µg/dia de selênio durante 4.5 anos a antigos doentes com cancro de pele. Foi reportada uma redução significativa da taxa total de mortalidade por cancro (50%), da incidência do cancro do pulmão (46%), da incidência do cancro da próstata (67%) e da incidência do cancro colorretal (58%) nos 6.4 anos seguintes. Relatos mais recentes, que adicionaram mais 2 anos de seguimento, persistiram valores relacionados com taxa total de cancro (25%) e cancro da próstata (52%). Paralelamente, verificou-se um aumento nos casos de cancro de pele (não melanoma) em homens que apresentavam um valor sério basal de selênio muito elevado^{61,62}.

Su.Vi.Max.Study: redução de 31% na incidência do cancro no sexo masculino, não sendo observado uma diminuição significativa nas participantes do sexo feminino. Uma possível justificação para esta diferença está relacionada com a maior predisposição dos homens a estarem expostos a *stress* oxidativo, o que potencia um maior efeito do selênio como anticancerígeno^{63,64}.

Estudo SELECT: o maior ensaio controlado com placebo, não demonstrou um efeito positivo da suplementação com selênio na diminuição de incidência ou mortalidade associada a cancro. No entanto, os participantes no ensaio tinham valores séricos de selênio muito superiores ao do ensaio “*Nutritional Prevention of Cancer*”, por exemplo. Outra limitação deste estudo foi o uso de uma forma de selênio diferente, uma selenometionina sintética e não uma levedura de selênio orgânico, que é usada noutros ensaios, obtendo resultados positivos^{27,28}.

Conclusão

O interesse no potencial terapêutico do selénio não é novo e existe uma quantidade considerável de literatura que tentou averiguar o real efeito do elemento na saúde. Este, dependendo da dose, forma em que se encontra (orgânica ou inorgânica), momento da administração e estado de saúde do doente pode apresentar uma panóplia de efeitos. O selénio tem o potencial de influenciar o sistema imunitário de forma positiva, sendo responsável pela ativação e proliferação das células B e pela promoção da diferenciação das células do sistema imunitário, mas também é capaz de, em casos de consumo excessivo, pode levar a uma diminuição da concentração de IL-2 e INF- γ no sangue e tecidos, o que potencialmente pode conduzir a uma redução da capacidade imunitária e a lesões oxidativas.

O selénio foi também equacionado como um potencial agente anticancerígeno e, embora apresente alguns resultados interessantes em certos cancros como ccRCC, cabeça, pescoço e pulmões, não é possível atribuir um efeito anticancerígeno ao selénio com total certeza, especialmente de um ponto de vista profilático. No entanto, a sua combinação como adjuvante quimioterapêutico apresenta, em diversos estudos, conclusões com relevo científico. Quando administrado concomitantemente com este tipo de fármacos, o selénio aparenta ter capacidade protetora dos tecidos saudáveis e diminuição da resistência dos tecidos tumorais à quimioterapia. Este comportamento é atribuído a diferentes mecanismos, relacionados com: 1) MicroRNAs-210/155 e Fatores induzidos por hipoxia 1 α e 2 α (HIFs), 2) Reparação do DNA e 3) Fator 2 relacionado ao fator nuclear eritroide 2 (Nrf2) como alvo do selénio.

Existe um potencial real no uso do selénio em diversas áreas da saúde (Sistema imunitário e infeções virais, doença cardiovascular, reprodução, humor e função cerebral, função tiroideia, entre outros) mas tem também um papel de relevo no combate ao cancro. Em Portugal, a suplementação é ainda um tema com uma presença muito residual no pensamento dos consumidores e doentes, mas com a evolução da alimentação nos últimos anos para alimentos cada vez mais processados, com menor qualidade e provenientes de solos desnutridos, é de esperar que os níveis de selénio da população diminuam cada vez mais, criando potenciais lacunas que a suplementação poderá resolver.

Tema 2 – Análise de eficácia comparativa de anti-histamínicos no tratamento da rinite alérgica e urticária

O termo alergia é atribuído a reações de hipersensibilidade onde substâncias, de forma geral inofensivas, desencadeiam uma resposta imunológica inadequada. Estas reações de hipersensibilidade podem ter diferentes graus de gravidade, desde espirros, olhos lacrimejantes e *rash* cutâneo até reações anafiláticas que podem ser fatais⁶⁵.

O sistema imunológico é constituído por anticorpos, leucócitos, mastócitos, proteínas do complemento e tem como função defender o corpo humano, nomeadamente, de antígenos. Em certos indivíduos, suscetíveis, o sistema imunitário trata substâncias inócuas (denominadas de alérgenos), presentes em alimentos, no ambiente ou fármacos, como potenciais ameaças. Exemplo destas reações imunológicas são a rinite alérgica e a urticária crónica.

A rinite alérgica é uma das doenças respiratórias mais comuns, apresentando uma prevalência de 18.1% (com a rinite não especificada a atingir os 29,4%) em adultos e crianças (faixa etária mais afetadas) em todo o mundo⁶⁶. Os principais sintomas da rinite alérgica são rinorreia, congestão/obstrução nasal, comichão e espirros⁶⁷. Embora não apresentem um quadro de gravidade elevado, são muito relevantes numa redução da qualidade de vida (*quality of life*, QOL) dos doentes⁶⁸. Outra possível associação à rinite alérgica é a evolução para comorbilidades como sinusite, apneia do sono, infeções respiratórias, quando não é tratada de forma correta^{69,70}.

A urticária crónica, por sua vez, consiste em inchaços avermelhados com provocam comichão⁷¹, que provocam angioedema na pele que afeta a QOL do doente, visto poder ter uma duração até 6 semanas. A urticária crónica pode ser classificada em urticária crónica espontânea, onde não se conhece a causa ou urticária crónica induzida, que pode ser provocada pelo frio ou ter origem colinérgica^{72,73}. Os anti-histamínicos de 2ª geração são a primeira linha de tratamento, mas entre 40% e 55% dos doentes não respondem da forma esperada⁷⁴. Possíveis explicações para tal serão abordadas em “Polimorfismo relacionado com o tratamento da urticária”, mais à frente.

As alergias estão fortemente relacionadas com a mediação da histamina, uma importante amina no funcionamento do corpo humano, encontrada nos neurónios do sistema nervoso central, mastócitos, células B da mucosa gástrica, entre outros^{75,76}. A

histamina, que é sintetizada a partir da L-histidina, através da histidina descarboxilase, funciona como um neurotransmissor e mediador, pois pode ligar-se a quatro potenciais subtipos de recetores (H1, H2, H3 e H4), que pertencem à família dos recetores acoplados à proteína G, (GPCRs)^{77,78}. Após a ativação dos mastócitos e basófilos, a qual pode ser promovida por recetores de membrana, linfócitos, mensageiros com atividade vasodilatadora, enzimas capazes de sinalizar células inflamatórias ou diversos estímulos (alimentares, físicos, químicos, ambientais), a histamina é libertada⁷⁹.

Os recetores H1 estão maioritariamente distribuídos à superfície das células endoteliais, células da musculatura lisa, neurónios e células do sistema imunitário na pele e na mucosa. Estes desempenham um papel na regulação da vasodilatação, permeabilidade vascular, pressão arterial, sono, memória, entre outros⁸⁰. As principais *guidelines* de tratamento de alergias recomendam o uso de anti-histamínicos H1 como primeira linha de tratamento^{67,73}.

Os recetores H2 por sua vez encontram-se na superfície celular das células da parede gástrica. Têm ação na regulação da secreção do ácido gástrico, permeabilidade vascular e pressão arterial, estando envolvidos em casos de taquicardia, bronquiectasia, e secreção de muco⁸¹.

Os recetores H3 podem ser encontrados nos neurónios histaminérgicos, os quais têm a função de regular a libertação da própria histamina e de neurotransmissores como a acetilcolina⁸².

Por fim, os recetores H4, recentemente descobertos, estão envolvidos na diferenciação celular, provavelmente tendo um papel de mediação na quimiotaxia dos mastócitos e eosinófilos^{83,84}.

Anti-histamínicos

Os recetores de histamina são assim um alvo de fármacos no tratamento de alergias. Atualmente, os anti-histamínicos H1 e H2 são usados de forma consolidada na terapêutica. Os H1 funcionam como agonistas inversos, interferindo com a ligação da histamina aos recetores, pois ao ligarem-se aos H1, estes adquirem uma conformação inativa⁸⁵. No caso de não existir libertação de histamina, estes recetores apresentam mesmo assim alguma capacidade de ativar uma cascata intracelular que é responsável pela ativação de uma JK, da fosfolipase C que, por sua vez, atua no fosfato de inositol que ao ser

libertado promove a libertação de cálcio. Para além do referido, atua como um fator de transcrição induzindo pela via do NF- κ B a expressão de proteínas que têm efeitos pró inflamatórios. Isto faz com que se comece a aumentar a expressão de citocinas pro inflamatórias, moléculas de adesão, fatores quimiotáticos. Por via da ativação espontânea dos recetores H1, cria-se um tónus inflamatório que apresenta variabilidade interindividual. Os anti-histamínicos H1 demonstram efeitos antialérgicos ao diminuírem a apresentação do antígeno e a consequente cascata de citocinas, fundamental para o processo inflamatório. Através da transcrição do fator nuclear κ B, procedem à inibição da ativação dos mastócitos e a libertação dependente da concentração de histamina⁸⁶⁻⁸⁸. Os primeiros anti-histamínicos foram desenvolvidos em 1937, e desde então vários desenvolvimentos têm sido obtidos nesta classe de fármacos⁸⁹.

Anti-histamínicos H1 1ª geração

Apresentam um efeito positivo, mas possuem tempos de semivida curtos, o que obriga a várias tomas. Têm facilidade em passar a barreira hematoencefálica (BHE) e, dessa forma, atingem o sistema nervoso central (SNC), ligando-se a recetores de histamina, o que pode levar a sintomas como alucinações ou provocar sonolência⁹⁰. Este último é comum a quase a totalidade de anti-histamínicos de 1ª geração. Outros efeitos adversos do uso destes fármacos podem ser boca seca, taquicardia, problemas gastrointestinais e demência, relacionados com fraca seletividade dos anti-histamínicos H1 para os recetores H1^{91,92}, que resultam da ligação a recetores muscarínicos. Devido a estes efeitos secundários, atualmente não são usados como opção terapêutica no tratamento de alergias. Como alguns exemplos destes fármacos temos a clorofenamina, hidroxizina e a difenidramina.

Anti-histamínicos H1 2ª geração

São altamente seletivos para os recetores H1, o que reduz efeitos indesejáveis relacionados com a ligação a outros recetores anti-histamínicos. Têm maior tempo de semivida, o que permite a administração de doses inferiores. Apresentam também a capacidade de antagonizar moléculas de adesão intercelular^{93,94}. A alteração mais importante é não possuírem a capacidade de atravessar a BHE, ligando preferencialmente aos recetores H1 periféricos, não causando, geralmente, efeitos no SNC⁹⁵⁻⁹⁷. Como

exceções temos, potencialmente, efeito sedativo (no caso de alguns fármacos como o cetotifeno e a cetirizina), estimulação do apetite (astemizol, azelastina e o cetotifeno) que pode levar ao aumento de peso e cardiotoxicidade (associadas com mais relevo à terfenadina e ao astemizol), tendo levado a estes fármacos serem retirados do mercado pois foi observado que, devido ao prolongamento do intervalo de QTc, apresentavam a capacidade de provocar arritmias potencialmente fatais, quando a dose era elevada ou o astemizol era tomado concomitantemente com outros fármacos⁹⁸⁻¹⁰¹.

Recentemente, novos anti-histamínicos de 2ª geração foram desenvolvidos¹⁰². São derivados dos metabolitos ativos ou isômeros dos precedentes. Apresentam menos efeitos secundários. Como exemplos temos a desloratadina, levocetirizina e a bilastina.

Anti-histamínicos H2

São antagonistas dos recetores H2 na membrana das células. Este bloqueio resulta na produção de adenosina monofosfato cíclico (cAMP) na parede celular, o que vai levar a uma diminuição da secreção do ácido gástrico, que é mediada pela histamina, entre outros fatores¹⁰³.

Os anti-histamínicos H2 são usados no tratamento de úlceras gastroduodenais¹⁰⁴, na diminuição dos sintomas de insuficiência cardíaca^{105,106} e em casos de UC, combinados com anti-histamínicos H1¹⁰⁷⁻¹¹¹. Os vasos sanguíneos da pele contêm recetores H1 e H2, importantes na mediação da urticária¹¹². Os recetores H2 estão presentes nos mastócitos, células responsáveis pelo armazenamento da histamina¹¹³. Pensa-se que antagonistas destes recetores permitem uma diminuição do *rash* cutâneo ao ligarem-se aos recetores H2. No entanto, os efeitos dos anti-histamínicos H2 isoladamente são mínimos. O efeito combinado dos anti-histamínicos H1 e H2 pode estar relacionado com o metabolismo hepático, mediado pelo citocromo P 3A4 (CYP3A4), que origina um aumento da concentração plasmática de ambos fármacos¹¹³⁻¹¹⁵.

São uma classe de fármacos bem tolerada, embora possam apresentar algumas reações adversas (diarreia, fadiga, mialgia, obstipação, entre outras). Doentes idosos com insuficiência renal estão mais expostos a este tipo de reações^{116,117}.

Como exemplos de anti-histamínicos H2 temos a cimetidina, a ranitidina e a famotidina¹¹⁸.

Comparação da Bilastina *versus* placebo e outros anti-histamínicos

Como referido anteriormente, a bilastina é um anti-histamínico H1 de segunda geração, que apresenta elevada seletividade para recetores H1 (superior a outros fármacos anti-histamínicos como a cetirizina e fexofenadina) e propriedades anti-inflamatórias^{119,120}. Apresenta um rápido início de ação, entre 30 a 60 minutos, e tempo de semivida elevado, que permite apenas uma administração a cada 24 horas¹²¹. A bilastina não é metabolizada pelas enzimas do fígado e a sua excreção é a nível fecal, sem grandes modificações. Esta ausência de metabolização hepática permite que seja prescrita a doentes com problemas renais e/ou hepáticos sem ajuste da dose¹²².

Este artigo consiste numa meta-análise com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança da bilastina em relação ao placebo e outros anti-histamínicos, em doentes com RA ou UC¹²³. Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados controlados (RCTs) nos artigos, participantes adultos que sofriam de RA ou UC e uso da bilastina *versus* placebo ou outro anti-histamínico. A população dos estudos que cumpriam os parâmetros definidos, um total 9 RCTs, é de 3801 participantes. Nestes 9 RCTs, 6 incidiam sobre RA (2933 participantes)^{124–129} e 3 sobre a UC (868 participantes)^{130–132}. 8 dos 9 RCTs compararam a bilastina *versus* outros anti-histamínicos de 2ª geração^{124–126,128–132}.

A Figura 4 resume as características dos estudos previamente referidos.

Study ID	Study design	Diagnosis of patients	Arms	Intervention group	Control group		Duration of follow up	Center (country)	Trial registry
					Active control group	Passive control group			
Patients with AR									
Bachert et al 2009	RCT, parallel-group	Patients with seasonal AR	3	20 mg bilastine QD, oral (1 h before the meal or 2 h after breakfast)	5 mg Desloratadine QD, oral	Placebo	14 days	Eight countries across Europe	NA
Kuna et al 2009	RCT, parallel group	Patients with seasonal AR	3	20 mg bilastine QD, oral (1 h before the meal or 2 h after breakfast)	10 mg Cetirizine QD, oral	Placebo	14 days	Sixty-one centers across 7 countries in Europe	NA
Sastre et al 2011	RCT, parallel group	Patients with perennial AR	3	20 mg bilastine QD, oral (1 h before the meal or 2 h after breakfast)	10 mg Cetirizine QD, oral	Placebo	28 days	Forty-eight centers from South Africa, Argentina, Poland, Romania, and Spain	NCT01127620
Horak et al 2010.	RCT-phase II, crossover	Patients with asymptomatic seasonal AR	4	20 mg bilastine QD, oral (1 h before the meal or 2 h after breakfast)	10 mg Cetirizine and 120 mg fexofenadine QD, oral	Placebo	2 days	Single center	NA
Okubo et al 2016	RCT-phase III, parallel group	Patients with perennial AR	3	20 mg bilastine QD, oral (1 h before the meal or 2 h after breakfast)	60 mg fexofenadine BID, oral	Placebo	14 days	Four centers in Japan	JapicCTI-142600
Locks et al 2016	RCT, parallel group	Patients with symptomatic AR	2	20 mg bilastine QD, oral (1 h before the meal or 2 h after breakfast)	20 mg loratadine QD, oral	None	10 days	State of Santa Catarina, Brazil	NCT 02513290
Patients with urticaria									
Podder et al 2020	RCT/parallel group study	Patients with chronic spontaneous urticaria	2	20 mg bilastine once daily, oral	5 mg levocetirizine QD, oral	Placebo	42 days	Tertiary-care center, Eastern India	NA
Zuberbier et al 2010	RCT, parallel group study	Patients with chronic idiopathic urticaria	3	20 mg bilastine QD, oral (1 h before the meal or 2 h after breakfast)	5 mg levocetirizine QD, oral	Placebo	28 days	Forty-six centers across Europe and Argentina	NA
Hide et al 2016	RCT, phase II-III/parallel group	Patients with chronic spontaneous urticaria	3	10, 20 mg bilastine QD, oral (1 h before the meal or 2 h after breakfast)	None	Placebo	14 days	Forty-four centers in Japan	NA

Abbreviations: AR=allergic rhinitis; RCT=randomized clinical trial; QD=once daily.

Figura 4: Resumo dos estudos referidos

A avaliação dos resultados foi feita tendo em conta os seguintes parâmetros: *total symptoms score* (TSS), *total nasal symptoms score* (TNSS), perfil de segurança, QOL, que, consoante se estávamos perante RA ou UC, foi avaliada como *Rhinoconjunctivitis QOL questionnaire* (RQLQ) ou *Dermatology Life Quality Index* (DLQI), respetivamente, *visual analog score* (VAS) e a impressão clínica global dos investigadores (CGI).

A análise dos resultados demonstrou que, em todos os parâmetros analisados, a bilastina apresentava melhores resultados que o placebo e similares aos dos anti-histamínicos considerados como comparação.

Quanto ao perfil de segurança, a ocorrência de reações adversas, quando comparado com o placebo, foi insignificante.

Estes dados permitem concluir que a bilastina apresenta resultados comparativos com outros anti-histamínicos H1 de 2ª geração. As suas principais vantagens não se relacionam maior eficácia, mas sim com efeitos secundários: apresenta menor efeito sedativo comparativo¹³³; comparada com a hidroxizina, tem menor efeito na performance cognitiva e condução^{134,135}; apresenta um tempo de início de ação mais rápido do que a cetirizina¹²¹, com uma duração de efeito superior e total eliminação fecal; nenhuma cardiotoxicidade foi relatada.

Farmacogenómica dos anti-histamínicos

Os anti-histamínicos, embora sejam fármacos que apresentam elevada eficácia e segurança, demonstram, em alguns casos, diferenças de eficácia entre doentes diferentes e efeitos secundários de maior relevo. Estas disparidades podem estar relacionadas com o polimorfismo genético de cada doente, que por sua vez vai influenciar a farmacodinâmica dos anti-histamínicos.

A farmacogenómica é o estudo das relações entre estes polimorfismos e as possíveis respostas farmacológicas diferentes que originam. Esta é uma área em largo crescimento nos últimos anos e tem como objetivos primordiais aumentar a eficácia dos fármacos e melhorar o seu perfil de segurança^{136,137}, enquanto se cria uma resposta individualizada à doença existente¹³⁸.

Estudos demonstram que os polimorfismos genéticos têm um papel significativo na eficácia dos anti-histamínicos a nível da distribuição, metabolização e excreção e também

a nível do doente propriamente dito, onde variações genéticas podem tornar o indivíduo mais ou menos suscetível ao anti-histamínico.

Polimorfismos nas enzimas responsáveis pela metabolização

As enzimas do citocromo P450 (CYP) são essenciais na metabolização dos fármacos e são maioritariamente expressas no fígado^{139,140}. Variações genéticas nesta família de proteínas podem alterar a suscetibilidade a fármacos e a sua farmacocinética. Assim, as enzimas CYP são responsáveis pelas respostas diferentes, entre indivíduos, ao nível da eficácia e segurança dos fármacos¹⁴¹, nos quais se incluem os anti-histamínicos que, maioritariamente, são metabolizados pelas CYP450.

O CYP3A é um importante subgrupo, sendo a mais abundante no fígado e trato gastrointestinal, pode ser inativada (de forma parcial ou total) na existência de polimorfismos nucleotídeos singulares (SNPs). A subfamília do CYP3A é codificada por 4 genes da região 231kn do cromossoma 7q22.1, originando CYP3A4, CYP3A4, CYP3A7 e CYP3A43. O CYP3A4 está envolvido no metabolismo de aproximadamente 50% dos fármacos mais usados^{142,143}. Como exemplo de um anti-histamínico temos a rupatadina, que é metabolizada a desloratadina e a 3-hidroxidesloratadina¹⁴⁴. Estudos indicam que variantes do CYP 3A4 como CYP3A4*16 e CYP3A4*18, originam atividades catalíticas diferentes¹⁴⁵ e que as variantes CYP3A4*2, CYP3A4*7, CYP3A4*16 e CYP3A4*18 são capazes de, através da sua atividade, potenciar interações com outros fármacos¹⁴⁶. Alterações no CYP3A5 também podem afetar a concentração de rupatadina no trato gastrointestinal ou no sangue, visto que certos polimorfismos aumentam a atividade metabólica e diminuem a atividade transportadora ou vice-versa. Estas diferenças de concentração levam, naturalmente, a uma alteração na eficácia do fármaco^{97,147}.

A família CYP2 é o maior subgrupo dos CYP450. O gene que é codifica para esta família é o CYP2J2 e é extensamente expresso nos tecidos do coração¹⁴⁸, estando envolvido em diversas reações metabólicas, incluindo a oxidação de anti-histamínicos como a ebastina, terfenadina e astemizol^{149–152}. Mudanças no G312R, um alelo presente nas variantes CYP2J2*8, CYP2J2*9 e CYP2J2*10, demonstrou alterações estruturais na enzima, o que, embora não confirmado pelo estudo, justificar potenciais efeitos secundário provocados pela terfenadina, o fármaco usado como substrato¹⁵³.

Polimorfismos nas enzimas responsáveis pelo transporte

Transportadores de fármacos são proteínas de membrana localizadas nos tecidos e, como o nome indica, mediam o transporte de moléculas de fármacos¹⁵⁴. Transportadores de influxo ou efluxo têm um papel fundamental na absorção, distribuição e excreção de fármacos.¹⁵⁵ Anti-histamínicos não sedativos são caracterizados pelo efluxo realizado pela glicoproteína-P (gp-P), através da BHE¹⁵⁶.

A gp-P é uma proteína codificada pelo gene ABCB1 (ou MDR1)¹⁵⁷ e existe em vários tecidos, como o fígado, rins e cérebro^{156,158-161}. A ebastina e os seus metabolitos são exemplos de substratos para as gp-P e um estudo descobriu que o polimorfismo MDR1 C345T estava associado com uma clearance menos eficaz da ebastina (e metabolitos, nomeadamente o metabolito ativo, a carebastina)¹⁶². Esta redução da excreção pode resultar do menor efluxo do fármaco das células intestinais para o lúmen que se relaciona com a menor expressão intestinal da gp-P devido ao polimorfismo em MDR1 C345T¹⁶². Como possíveis reações adversas associadas a esta diminuição da clearance podem ser observadas tonturas ou cardiotoxicidade. Indivíduos que, para o gene ABCB1 apresentam o genótipo 2677AA/3435CC, exibem quantidades plasmáticas inferiores de fexofenadina após toma oral quando comparados com outros genótipos¹⁶³.

Diferenças nos polipeptídeos de transporte de aniões orgânicos (OATPs), codificados pelo gene SLCO¹⁶⁴, e diferenças nas MRP2, por sua vez codificadas pelos genes ABCC2¹⁶⁵, também afetam a farmacocinética da fexofenadina. (OATP1B1, OATP1B3 e OATB2B1 encontram-se envolvidos no metabolismo hepático da fexofenadina e na redução da sua biodisponibilidade¹⁶⁶⁻¹⁶⁹). Combinações entre polimorfismos nas gp-P, nos OATPs e nas MRP2 podem levar a uma maior exposição do indivíduo à possível toxicidade da fexofenadina ou perda de efetividade da mesma¹⁷⁰.

Transportadores de catiões orgânicos 1 (OCT1) (alternativamente, SLC22A1) são transportadores multiespecíficos com elevada expressão nas membranas sinusoidais dos hepatócitos humanos e têm, como função, mediar o *uptake* de fármacos para o fígado¹⁷¹. Em indivíduos caucasianos, a menor capacidade dos OCT1 realizarem esta função está relacionada com alterações em 5 alelos: OCT1*2, OCT1*3, OCT1*4, OCT1*5 e OCT1*6¹⁷². Esta redução de capacidade de *uptake* leva a uma alteração da farmacocinética e eficácia dos fármacos, como é o caso da ranitidina, um anti-histamínico, que é substrato dos OCT1, onde se observa uma diminuição considerável ou até mesmo total de *uptake*^{173,174}.

Polimorfismos nos recetores de histamina

Tendo em conta os recetores de histamina serem o principal alvo terapêutico dos anti-histamínicos, naturalmente, polimorfismos existentes nestes recetores irão influenciar a capacidade dos mesmos terem o efeito desejado.

Os recetores de histamina H4 encontram-se associados à quimiotaxia dos eosinófilos, mastócitos e monócitos e produção de citocinas e estão localizados em vários tecidos com função imunitária, como o baço e o timo^{175,176}. Polimorfismos nos genes que codificam para estes recetores são fatores para potencial risco (ou proteção) para doenças^{177,178}. As mutações rs77485247 e rs77041280 podem levar a uma menor eficácia dos anti-histamínicos H1 (via oral) e a possíveis efeitos adversos¹⁷⁹. Os próprios recetores de histamina H1 podem sofrer este tipo de mutações e estudos demonstram que indivíduos que apresentem o recetor de histamina H1 *WT* revelam melhor resposta ao tratamento com anti-histamínicos H1 em casos de RA quando comparados com indivíduos que apresentam mutações nos genes codificantes¹⁸⁰.

Polimorfismo relacionado com o tratamento da urticária

Os genes envolvidos no polimorfismo com influência na urticária são o FCER1A, CACNA1C, ORAI1, C5AR1 e o CRTH2. Este polimorfismo é responsável pelo maior risco de desenvolver a doença como de diminuir a eficácia dos anti-histamínicos e o aumento dos potenciais efeitos adversos.

O FCER1A é um gene relacionado com o sistema imunitário que codifica a cadeia que liga a subunidade α do recetor de elevada afinidade de IgE, responsável pela indução das reações alérgicas, mediadas do IgE, que acontecem quando há um aumento de IgE em circulação^{181–185}. O genótipo rs2298805 do FCER1A foi associado a um maior risco de desenvolvimento de urticária crónica espontânea enquanto os indivíduos que apresentavam o genótipo rs228805A apresentavam uma resposta mais eficaz aos anti-histamínicos H1^{186,187}.

O CACNA1C codifica para a subunidade $\alpha 1c$ do canal de cálcio tipo-L. Polimorfismos neste gene podem afetar a ativação de mastócitos e o processo de desgranulação, afetando potenciando o estabelecimento de uma urticária crónica espontânea nomeadamente, mutações em rs58619945. Por sua vez, a eficácia da desloratadina é afetada em indivíduos

com polimorfismo em rs216008 e a urticária crônica espontânea adquire um prognóstico mais agravado em indivíduos com mutações em rs7316246¹⁸⁸.

A ORAI1 é uma membrana plasmática e promove a formação do poro necessário para a liberação de cálcio, o qual é extremamente importante na mediação do processo de desgranulação dos mastócitos, etapa importante do sistema imunitário¹⁸⁹⁻¹⁹¹. Os alelos rs3741595, rs3741596, rs12320939, rs12313273 e, em particular, o alelo rs3741596A, estão presentes em indivíduos que apresentam mais casos de urticária crônica espontânea, sendo também observado um aumento da atividade de desgranulação dos mastócitos quando comparado com outras variantes¹⁹². O alelo rs3741595C associa-se ao efeito terapêutico da desloratadina.

Estes são alguns dos exemplos de polimorfismos em genes importantes no processo inflamatório e de resposta a urticária crônica espontânea que estão a ser estudados atualmente que permitem considerar que, embora os fármacos anti-histamínicos H1 apresentem um perfil seguro e eficaz, a individualidade de cada doente tem uma enorme influência no potencial terapêutico. Com a aparente evolução da medicina e das ferramentas de tratamento para uma visão mais focada no indivíduo, a farmacogenômica é fulcral para definir a melhor opção terapêutica possível.

Conclusão

Os anti-histamínicos são fármacos muito usados nos dias de hoje, com um perfil de segurança e eficácia comprovada. No entanto, com tantas opções terapêuticas, torna-se necessário tentar distinguir quais são os que apresentam mais benefícios para o doente.

Está comprovado que os anti-histamínicos de 2ª geração são uma opção superior em toda a linha quando comparados com os seus antecessores (anti-histamínicos de 1ª geração), pois apresentam maior seletividade para os recetores de histamina a que se propõe (regra geral, os H1), conferindo menor quantidade de efeitos secundários por associação a outros recetores, apresentam maior tempo de semivida e, fundamentalmente, não ultrapassam a BHE, e dessa forma não atuam no SNC provocando sonolência. Entre os anti-histamínicos de 2ª geração, a diferenciação não é tão clara. A nível de eficácia de tratamento, podemos afirmar que não existem dados que suportem um benefício de um em relação a outro. No entanto, a bilastina aparece como um candidato interessante visto que é o que apresenta menor efeito sedativo, comparado com a

hidroxizina, tem menor efeito na performance cognitiva e condução, o que o permite ser mais recomendável para quem tem que realizar atividades que requeiram este tipo de capacidades e ao mesmo tempo estar sobre a ação do fármaco e apresenta um tempo de início de ação mais rápido do que a cetirizina. É também um fármaco sem metabolização hepática, o que lhe permite estar menos exposto a outra razão fundamental para a escolha de um anti-hipertensivo: o polimorfismo individual.

Como referido neste tema, a existência de polimorfismos em certos genes, relevantes para a metabolização, transporte dos fármacos e nos próprios recetores-alvo dos anti-histamínicos são fatores fundamentais para avaliar a eficácia e a segurança desta classe de fármacos.

Conclusão global

Após a conclusão do período de estágio profissional em farmácia comunitária, é com orgulho e satisfação que olho para o trabalho realizado nestes 6 meses que encapsularam a passagem da teoria, de um curso como o MICF, à prática, na função basilar da classe profissional, o farmacêutico comunitário.

Participar de uma forma ativa, como profissional de saúde, na sociedade é algo que não pode, nem deve, ser minimizado. Senti que consegui, mesmo que num contexto de estágio curricular, ter um papel relevante na promoção da saúde perante os doentes e/ou consumidores com os quais tive a sorte de me cruzar. A Farmácia Filomena permitiu-me também integrar na atividade de farmacêutico outras nuances que tem vindo a ganhar cada vez mais relevo na sociedade e que se mostram fundamentais para o farmacêutico, como profissional de saúde, e para o utente.

Olho para estes 6 meses como um preludio do que se avizinha, mas também como um resumo do que foi a minha passagem pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto: um novo desafio a cada dia, momentos de sacrifício e superação, mas, no final, o sentimento de dever cumprido.

Bibliografia

1. *Censos 2021 - resultados definitivos*. (2022).
2. Direção-Geral de Saúde. Saúde Sustentável: de tod@s para tod@s. (2021).
3. Instituto Ricardo Jorge. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. (2019).
4. Stergiou, G. S. *et al.* 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. *J Hypertens* **39**, 1293–1302 (2021).
5. Hipertensão - Doenças cardiovasculares - Manuais MSD edição para profissionais. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/hipertens%C3%A3o/hipertens%C3%A3o>.
6. Dislipidemia - Distúrbios endócrinos e metabólicos - Manuais MSD edição para profissionais. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/dist%C3%BArbios-lip%C3%ADdicos/dislipidemia>.
7. Diabetes mellitus (DM) - Distúrbios endócrinos e metabólicos - Manuais MSD edição para profissionais. <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-end%C3%B3crinos-e-metab%C3%B3licos/diabetes-mellitus-e-dist%C3%BArbios-do-metabolismo-de-carboidratos/diabetes-melito-dm>.
8. Grundy, S. M. *et al.* 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary. *J Am Coll Cardiol* **73**, 3168–3209 (2019).
9. Reitsma, M. B. *et al.* Spatial, temporal, and demographic patterns in prevalence of smoking tobacco use and initiation among young people in 204 countries and territories, 1990-2019. *Lancet Public Health* **6**, e472–e481 (2021).
10. Direção-Geral da Saúde. Programa Nacional Para A Prevenção e Controlo do Tabagismo. (2019).
11. European Drug Report 2023: Trends and Developments | www.emcdda.europa.eu. https://www.emcdda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en.
12. Direção-Geral de Saúde. *PLANO DE AÇÃO PARA A LITERACIA EM SAÚDE HEALTH LITERACY ACTION PLAN PORTUGAL*. www.dgs.pt (2019).
13. Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos. Orientações para a Revisão da Medicação. (2021).
14. Drugs.com - Prescription Drug Information. <https://www.drugs.com/>.
15. INFARMED. Manual de utilizador do portal RAM.
16. Ferreira-da-Silva, R. *et al.* Motivation and Knowledge of Portuguese Community Pharmacists Towards the Reporting of Suspected Adverse Reactions to Medicines: A Cross-Sectional Survey. *J Community Health* **48**, 295 (2023).

17. Zakharia, Y. *et al.* Phase1 clinical trial of high doses of Seleno-L-methionine (SLM), in sequential combination with axitinib in previously treated and relapsed clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) patients. *Journal of clinical oncology* **36**, 630–630 (2018).
18. Mahima *et al.* Inorganic versus organic selenium supplementation: a review. *Pak J Biol Sci* **15**, 418–425 (2012).
19. Rataan, A. O., Geary, S. M., Zakharia, Y., Rustum, Y. M. & Salem, A. K. Potential Role of Selenium in the Treatment of Cancer and Viral Infections. *Int J Mol Sci* **23**, (2022).
20. Mattmiller, S. A., Carlson, B. A. & Sordillo, L. M. Regulation of inflammation by selenium and selenoproteins: impact on eicosanoid biosynthesis. *J Nutr Sci* **2**, e28 (2013).
21. Hawkes, W. C., Kelley, D. S. & Taylor, P. C. The effects of dietary selenium on the immune system in healthy men. *Biol Trace Elem Res* **81**, 189–213 (2001).
22. Hoffmann, F. K. W. *et al.* Dietary Selenium Modulates Activation and Differentiation of CD4+ T Cells in Mice through a Mechanism Involving Cellular Free Thiols, ,. *J Nutr* **140**, 1155–1161 (2010).
23. Wang, Y., Jiang, L., Li, Y., Luo, X. & He, J. Effect of Different Selenium Supplementation Levels on Oxidative Stress, Cytokines, and Immunotoxicity in Chicken Thymus. *Biol Trace Elem Res* **172**, 488–495 (2016).
24. Mehdi, Y., Hornick, J. L., Istasse, L. & Dufrasne, I. Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions. *Molecules* 2013, Vol. 18, Pages 3292-3311 **18**, 3292–3311 (2013).
25. Rayman, M. P. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action. *Proceedings of the Nutrition Society* **64**, 527–542 (2005).
26. Hatfield, D. L., Tsuji, P. A., Carlson, B. A. & Gladyshev, V. N. Selenium and selenocysteine: Roles in cancer, health, and development. *Trends Biochem Sci* **39**, 112–120 (2014).
27. Lippman, S. M. *et al.* Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst* **97**, 94–102 (2005).
28. Lippman, S. M. *et al.* Effect of selenium and vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* **301**, 39–51 (2009).
29. Kristal, A. R. *et al.* Baseline selenium status and effects of selenium and vitamin e supplementation on prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* **106**, (2014).
30. El-Bayoumy, K. The negative results of the SELECT study do not necessarily discredit the selenium-cancer prevention hypothesis. *Nutr Cancer* **61**, 285–286 (2009).
31. Chintala, S. *et al.* Se-methylselenocysteine sensitizes hypoxic tumor cells to irinotecan by targeting hypoxia-inducible factor 1 α . *Cancer Chemother Pharmacol* **66**, 899–911 (2010).
32. Azrak, R. G. *et al.* Augmented therapeutic efficacy of irinotecan is associated with enhanced drug accumulation. *Cancer Lett* **311**, 219–229 (2011).

33. Fakih, M., Cao, S., Durrani, F. A. & Rustum, Y. M. Selenium protects against toxicity induced by anticancer drugs and augments antitumor activity: a highly selective, new, and novel approach for the treatment of solid tumors. *Clin Colorectal Cancer* **5**, 132–135 (2005).
34. Cao, S., Durrani, F. A. & Rustum, Y. M. Selective Modulation of the Therapeutic Efficacy of Anticancer Drugs by Selenium Containing Compounds against Human Tumor Xenografts. *Clinical Cancer Research* **10**, 2561–2569 (2004).
35. Zakharia, Y., Bhattacharya, A. & Rustum, Y. M. Selenium targets resistance biomarkers enhancing efficacy while reducing toxicity of anti-cancer drugs: preclinical and clinical development. *Oncotarget* **9**, 10765–10783 (2018).
36. Bhattacharya, A. *et al.* Tumor vascular maturation and improved drug delivery induced by methylselenocysteine leads to therapeutic synergy with anticancer drugs. *Clin Cancer Res* **14**, 3926–3932 (2008).
37. Azrak, R. G. *et al.* Efficacy of increasing the therapeutic index of irinotecan, plasma and tissue selenium concentrations is methylselenocysteine dose dependent. *Biochem Pharmacol* **73**, 1280–1287 (2007).
38. Hoefflin, R. *et al.* HIF-1 α and HIF-2 α differently regulate tumour development and inflammation of clear cell renal cell carcinoma in mice. *Nature Communications* **2020 11:1** **11**, 1–21 (2020).
39. Garje, R. *et al.* Current Landscape and the Potential Role of Hypoxia-Inducible Factors and Selenium in Clear Cell Renal Cell Carcinoma Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* **2018, Vol. 19, Page 3834** **19**, 3834 (2018).
40. Zhang, X. *et al.* HIF-1 dependent reversal of cisplatin resistance via anti-oxidative nano selenium for effective cancer therapy. *Chemical Engineering Journal* **380**, 122540 (2020).
41. Palazon, A., Goldrath, A. W., Nizet, V. & Johnson, R. S. HIF Transcription Factors, Inflammation, and Immunity. *Immunity* **41**, 518–528 (2014).
42. Lu, X. & Kang, Y. Hypoxia and hypoxia-inducible factors: master regulators of metastasis. *Clin Cancer Res* **16**, 5928–5935 (2010).
43. Masoud, G. N. & Li, W. HIF-1 α pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* **5**, 378–389 (2015).
44. Fischer, J. L., Mihelc, E. M., Pollok, K. E. & Smith, M. L. Chemotherapeutic selectivity conferred by selenium: a role for p53-dependent DNA repair. *Mol Cancer Ther* **6**, 355–361 (2007).
45. Hong, B. *et al.* Reserpine inhibit the JB6 P+ cell transformation through epigenetic reactivation of Nrf2-mediated anti-oxidative stress pathway. *AAPS Journal* **18**, 659–669 (2016).
46. Abdul-Aziz, A., Macewan, D. J., Bowles, K. M. & Rushworth, S. A. Oxidative stress responses and NRF2 in human leukaemia. *Oxid Med Cell Longev* **2015**, (2015).
47. Kim, Y. J. *et al.* Prx1 Suppresses Radiation-Induced c-Jun NH2-Terminal Kinase Signaling in Lung Cancer Cells through Interaction with the Glutathione S-Transferase Pi/c-Jun NH2-Terminal Kinase Complex. *Cancer Res* **66**, 7136–7142 (2006).

48. Fox, D. B. *et al.* NRF2 activation promotes the recurrence of dormant tumour cells through regulation of redox and nucleotide metabolism. *Nat Metab* **2**, 318–334 (2020).
49. Wu, S., Lu, H. & Bai, Y. Nrf2 in cancers: A double-edged sword. *Cancer Med* **8**, 2252–2267 (2019).
50. Solis, L. M. *et al.* Nrf2 and Keap1 abnormalities in non-small cell lung carcinoma and association with clinicopathologic features. *Clinical Cancer Research* **16**, 3743–3753 (2010).
51. Aleksunes, L. M. *et al.* Induction of Mrp3 and Mrp4 transporters during acetaminophen hepatotoxicity is dependent on Nrf2. *Toxicol Appl Pharmacol* **226**, 74–83 (2008).
52. Maher, J. M., Cheng, X., Slitt, A. L., Dieter, M. Z. & Klaassen, C. D. INDUCTION OF THE MULTIDRUG RESISTANCE-ASSOCIATED PROTEIN FAMILY OF TRANSPORTERS BY CHEMICAL ACTIVATORS OF RECEPTOR-MEDIATED PATHWAYS IN MOUSE LIVER. *Drug Metabolism and Disposition* **33**, 956–962 (2005).
53. Kim, T. H. *et al.* NRF2 blockade suppresses colon tumor angiogenesis by inhibiting hypoxia-induced activation of HIF-1 α . *Cancer Res* **71**, 2260–2275 (2011).
54. Rhee, S. G., Kang, S. W., Chang, T. S., Jeong, W. & Kim, K. Peroxiredoxin, a Novel Family of Peroxidases. *IUBMB Life* **52**, 35–41 (2001).
55. Jang, H. H. *et al.* Two enzymes in one: Two yeast peroxiredoxins display oxidative stress-dependent switching from a peroxidase to a molecular chaperone function. *Cell* **117**, 625–635 (2004).
56. Moon, J. C. *et al.* Oxidative stress-dependent structural and functional switching of a human 2-Cys peroxiredoxin isotype II that enhances HeLa cell resistance to H₂O₂-induced cell death. *Journal of Biological Chemistry* **280**, 28775–28784 (2005).
57. Yang, H. B., Lu, Z. Y., Yuan, W., Li, W. D. & Mao, S. Selenium Attenuates Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity Through Nrf2-NLRP3 Pathway. *Biol Trace Elem Res* **200**, 2848–2856 (2022).
58. Vinceti, M. *et al.* Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**, (2014).
59. Cai, X. *et al.* Selenium Exposure and Cancer Risk: an Updated Meta-analysis and Meta-regression. *Sci Rep* **6**, (2016).
60. Blot, W. J. *et al.* Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease-specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* **85**, 1483–1491 (1993).
61. Duffield-Lillico, A. J. *et al.* Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* **91**, 608–612 (2003).
62. Duffield-Lillico, A. J. *et al.* Selenium supplementation and secondary prevention of nonmelanoma skin cancer in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* **95**, 1477–1481 (2003).
63. Hercberg, S. *et al.* The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals. *Arch Intern Med* **164**, 2335–2342 (2004).

64. Ide, T. *et al.* Greater oxidative stress in healthy young men compared with premenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **22**, 438–442 (2002).
65. Considerações gerais sobre reações alérgicas - Doenças imunológicas - Manual MSD Versão Saúde para a Família. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/doen%C3%A7as-imunol%C3%B3gicas/rea%C3%A7%C3%B5es-al%C3%A9rgicas-e-outras-doen%C3%A7as-relacionadas-%C3%A0-hipersensibilidade/considera%C3%A7%C3%B5es-gerais-sobre-rea%C3%A7%C3%B5es-al%C3%A9rgicas>.
66. Sauré, M. *et al.* Worldwide prevalence of rhinitis in adults: A review of definitions and temporal evolution. *Clin Transl Allergy* **12**, (2022).
67. Bousquet, J. *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* **63 Suppl 86**, 8–160 (2008).
68. Bauchau, V. & Durham, S. R. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* **60**, 350–353 (2005).
69. Skoner, D. P. Complications of allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **105**, S605–S609 (2000).
70. Rachelefsky, G. S. National guidelines needed to manage rhinitis and prevent complications. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* **82**, 296–305 (1999).
71. Urticária - Distúrbios da pele - Manual MSD Versão Saúde para a Família. <https://www.msmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-da-pele/coceira-e-dermatite/urtic%C3%A1ria>.
72. Fricke, J. *et al.* Prevalence of chronic urticaria in children and adults across the globe: Systematic review with meta-analysis. *Allergy* **75**, 423–432 (2020).
73. Zuberbier, T. *et al.* The EAACI/GA²LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy* **73**, 1393–1414 (2018).
74. Zuberbier, T. *et al.* The international EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria. *Allergy* **77**, 734–766 (2022).
75. Zimmermann, A. S., Burhenne, H., Kaefer, V., Seifert, R. & Neumann, D. Systematic analysis of histamine and N-methylhistamine concentrations in organs from two common laboratory mouse strains: C57Bl/6 and Balb/c. *Inflammation Research* **60**, 1153–1159 (2011).
76. Galli, S. J. & Tsai, M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine* **18**, 693–704 (2012).
77. Seifert, R. *et al.* Molecular and cellular analysis of human histamine receptor subtypes. *Trends Pharmacol Sci* **34**, 33–58 (2013).
78. Panula, P. *et al.* International union of basic and clinical pharmacology. XCVIII. histamine receptors. *Pharmacol Rev* **67**, 601–655 (2015).

79. Thurmond, R. L., Gelfand, E. W. & Dunford, P. J. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: The search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* **7**, 41–53 (2008).
80. Togias, A. H1-Receptors: Localization and role in airway physiology and in immune functions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **112**, (2003).
81. Hirschowitz, B. I. H-2 histamine receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **Vol. 19**, 203–244 (1979).
82. Ghamari, N. *et al.* Histamine H3 receptor antagonists/inverse agonists: Where do they go? *Pharmacol Ther* **200**, 69–84 (2019).
83. Hofstra, C. L., Desai, P. J., Thurmond, R. L. & Fung-Leung, W. P. Histamine H4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* **305**, 1212–1221 (2003).
84. O'Reilly, M. *et al.* Identification of a histamine H4 receptor on human eosinophils - Role in eosinophil chemotaxis. *Journal of Receptors and Signal Transduction* **22**, 431–448 (2002).
85. Leurs, R., Church, M. K. & Taglialatela, M. H1-antihistamines: Inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clinical and Experimental Allergy* **32**, 489–498 (2002).
86. Bakker, R. A., Schoonus, S. B. J., Smit, M. J., Timmerman, H. & Leurs, R. Histamine H1-receptor activation of nuclear factor- κ B: Roles for G $\beta\gamma$ - and G α_q /11-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol* **60**, 1133–1142 (2001).
87. Weller, K. & Maurer, M. Desloratadine inhibits human skin mast cell activation and histamine release. *Journal of Investigative Dermatology* **129**, 2723–2726 (2009).
88. Bakker, R. A., Wieland, K., Timmerman, H. & Leurs, R. Constitutive activity of the histamine H1 receptor reveals inverse agonism of histamine H1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* **387**, R5–R7 (2000).
89. Emanuel, M. B. Histamine and the antiallergic antihistamines: A history of their discoveries. *Clinical and Experimental Allergy, Supplement* **29**, 1–11 (1999).
90. Okamura, N. *et al.* Functional neuroimaging of cognition impaired by a classical antihistamine, d-chlorpheniramine. *Br J Pharmacol* **129**, 115–123 (2000).
91. Church, M. K. *et al.* Risk of first-generation H1-antihistamines: A GA2LEN position paper. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **65**, 459–466 (2010).
92. Gray, S. L. *et al.* Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: A prospective cohort study. *JAMA Intern Med* **175**, 401–407 (2015).
93. Ciprandi, G. *et al.* Effects of fexofenadine and other antihistamines on components of the allergic response: Adhesion molecules. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **112**, (2003).
94. Papi, A. *et al.* Effect of desloratadine and loratadine on rhinovirus-induced intercellular adhesion molecule 1 upregulation and promoter activation in respiratory epithelial cells. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **108**, 221–228 (2001).

95. Timmerman, H. Factors involved in the absence of sedative effects by second-generation antihistamines. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology, Supplement* **55**, 5–10 (2000).
96. Yanai, K. *et al.* The clinical pharmacology of non-sedating antihistamines. *Pharmacol Ther* **178**, 148–156 (2017).
97. Chishty, M., Reichel, A., Siva, J., Abbott, N. J. & Begley, D. J. Affinity for the P-glycoprotein efflux pump at the blood-brain barrier may explain the lack of CNS side-effects of modern antihistamines. *J Drug Target* **9**, 223–228 (2001).
98. Woosley, R. L. Cardiac Actions of Antihistamines. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **36**, 233–252 (1996).
99. Taglialatela, M., Timmerman, H. & Annunziato, L. Cardiotoxic potential and CNS effects of first-generation antihistamines. *Trends Pharmacol Sci* **21**, 52–56 (2000).
100. Gottlieb, S. Antihistamine drug withdrawn by manufacturer. *BMJ : British Medical Journal* **319**, 7 (1999).
101. Sastre, J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology* **63**, 1–20 (2008).
102. Holgate, S. T. *et al.* Consensus group on new-generation antihistamines (CONGA): Present status and recommendations. *Clinical and Experimental Allergy* **33**, 1305–1324 (2003).
103. Bertaccini, G. & Coruzzi, G. Control of gastric acid secretion by histamine H₂ receptor antagonists and anticholinergics. *Pharmacol Res* **21**, 339–352 (1989).
104. Jacobson, B. C. *et al.* Who is using chronic acid suppression therapy and why? *American Journal of Gastroenterology* **98**, 51–58 (2003).
105. Kronmal, R. A., Weiss, N. S., Masri, C. S. & Ralph, D. D. Histamine H₂ Receptor Antagonists, Left Ventricular Morphology, and Heart Failure Risk: The MESA Study. *J Am Coll Cardiol* **67**, 1544–1552 (2016).
106. Takahama, H. *et al.* A histamine H₂ receptor blocker ameliorates development of heart failure in dogs independently of β -adrenergic receptor blockade. *Basic Res Cardiol* **105**, 787–794 (2010).
107. COMMENS, C. A. & GREAVES, M. W. Cimetidine in chronic idiopathic urticaria: a randomized double-blind study. *British Journal of Dermatology* **99**, 675–679 (1978).
108. Sharpe, G. R. & Shuster, S. In dermographic urticaria H₂ receptor antagonists have a small but therapeutically irrelevant additional effect compared with H₁ antagonist alone. *British Journal of Dermatology* **129**, 575–579 (1993).
109. Monroe, E. W., Cohen, S. H., Kalbfleisch, J. & Schulz, C. I. Combined H₁ and H₂ Antihistamine Therapy in Chronic Urticaria. *Arch Dermatol* **117**, 404–407 (1981).
110. BLEEHEN, S. S. *et al.* Cimetidine and chlorpheniramine in the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre randomized double-blind study. *British Journal of Dermatology* **117**, 81–88 (1987).

111. RING, J. & BEHRENDT, H. H1- and H2-antagonists in allergic and pseudoallergic diseases. *Clinical & Experimental Allergy* **20**, 43–49 (1990).
112. Marks, R. & Greaves, M. Vascular reactions to histamine and compound 48/80 in human skin: suppression by a histamine H2-receptor blocking agent. *Br J Clin Pharmacol* **4**, 367–369 (1977).
113. Fedorowicz, Z., van Zuuren, E. J. & Hu, N. Histamine H2-receptor antagonists for urticaria. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2012**, (2012).
114. Ring, J., Brockow, K., Ollert, M. & Engst, R. Antihistamines in urticaria. *Clinical and Experimental Allergy, Supplement* **29**, 31–37 (1999).
115. Simons, F. E. R., Sussman, G. L. & Simons, K. J. Effect of the H2-antagonist cimetidine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of the H1-antagonists hydroxyzine and cetirizine in patients with chronic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* **95**, 685–693 (1995).
116. SABESIN, S. M. Safety issues relating to long-term treatment with histamine H2-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* **7 Suppl 2**, 35–40 (1993).
117. Schunack, W. What are the differences between the H2-receptor antagonists? *Aliment Pharmacol Ther* **1 Suppl 1**, (1987).
118. Deakin, M. & Willia, J. G. Histamine H2-receptor antagonists in peptic ulcer disease. Efficacy in healing peptic ulcers. *Drugs* **44**, 709–719 (1992).
119. Corcóstegui, R., Labeaga, L., Inneráritu, A., Berisa, A. & Orjales, A. In vivo pharmacological characterisation of bilastine, a potent and selective histamine H1 receptor antagonist. *Drugs in R and D* **7**, 219–231 (2006).
120. Corcóstegui, R., Labeaga, L., Inneráritu, A., Berisa, A. & Orjales, A. Preclinical pharmacology of bilastine, a new selective histamine H 1 receptor antagonist: Receptor selectivity and in Vitro antihistaminic activity. *Drugs in R and D* **6**, 371–384 (2005).
121. Church, M. K. Comparative inhibition by bilastine and cetirizine of histamine-induced wheal and flare responses in humans. *Inflammation Research* **60**, 1107–1112 (2011).
122. Sadaba, B., Azanza, J. R., Gomez-Guiu, A. & Rodil, R. Critical appraisal of bilastine for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria. *Ther Clin Risk Manag* **9**, 197–205 (2013).
123. Abdelshafy, A. M. *et al.* The Impact of Bilastine on Symptoms of Allergic Rhinitis and Chronic Urticaria: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Rhinol Allergy* **36**, 684–694 (2022).
124. Okubo, K. *et al.* Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase III study. *Allergology International* **66**, 97–105 (2017).
125. Bachert, C. *et al.* Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy* **64**, 158–165 (2009).
126. Kuna, P. *et al.* Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clinical & Experimental Allergy* **39**, 1338–1347 (2009).

127. Sastre, J., Mullol, J., Valero, A. & Valiente, R. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo in the treatment of perennial allergic rhinitis. <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.640667> **28**, 121–130 (2011).
128. Horak, F., Ziegelmayer, P., Ziegelmayer, R. & Lemell, P. The effects of bilastine compared with cetirizine, fexofenadine, and placebo on allergen-induced nasal and ocular symptoms in patients exposed to aeroallergen in the Vienna Challenge Chamber. *Inflammation Research* **59**, 391–398 (2010).
129. Locks, R. B., dos Santos, K. & da Silva, J. Quality of life in patients with allergic rhinitis: a clinical trial comparing the use of bilastine versus loratadine. *Clinical Otolaryngology* **42**, 218–224 (2017).
130. Zuberbier, T. *et al.* Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic idiopathic urticaria: a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Allergy* **65**, 516–528 (2010).
131. Hide, M., Yagami, A., Togawa, M., Saito, A. & Furue, M. Efficacy and safety of bilastine in Japanese patients with chronic spontaneous urticaria: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase II/III study. *Allergology International* **66**, 317–325 (2017).
132. Podder, I. *et al.* Effectiveness, safety, and tolerability of bilastine 20 mg vs levocetirizine 5 mg for the treatment of chronic spontaneous urticaria: A double-blind, parallel group, randomized controlled trial. *Dermatol Ther* **33**, e13946 (2020).
133. Leceta, A., García, A., Sologuren, A. & Campo, C. Bilastine 10 and 20 mg in paediatric and adult patients: An updated practical approach to treatment decisions. *Drugs Context* **10**, (2021).
134. Valk, P. J. L., Simons, R., Jetten, A. M., Valiente, R. & Labeaga, L. Cognitive Performance Effects of Bilastine 20 mg During 6 Hours at 8000 ft Cabin Altitude. *Aerosp Med Hum Perform* **87**, 622–627 (2016).
135. Conen, S., Theunissen, E. L., Van Oers, A. C. M., Valiente, R. & Ramaekers, J. G. Acute and subchronic effects of bilastine (20 and 40 mg) and hydroxyzine (50 mg) on actual driving performance in healthy volunteers. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881110382467> **25**, 1517–1523 (2010).
136. Chang, W. C., Tanoshima, R., Ross, C. J. D. & Carleton, B. C. Challenges and Opportunities in Implementing Pharmacogenetic Testing in Clinical Settings. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **61**, 65–84 (2021).
137. Weinshilboum, R. M. & Wang, L. Pharmacogenetics and pharmacogenomics: development, science, and translation. *Annu Rev Genomics Hum Genet* **7**, 223–245 (2006).
138. Wang, Y. T., Merl, M. Y., Yang, J., Zhu, Z. X. & Li, G. H. Opportunities for pharmacists to integrate pharmacogenomics into clinical practice. *Pharmacogenomics J* **20**, 169–178 (2020).
139. Berka, K., Hendrychová, T., Anzenbacher, P. & Otyepka, M. Membrane position of ibuprofen agrees with suggested access path entrance to cytochrome P450 2C9 active site. *J Phys Chem A* **115**, 11248–11255 (2011).

140. Culhane, A. C. *et al.* GeneSigDB: a manually curated database and resource for analysis of gene expression signatures. *Nucleic Acids Res* **40**, (2012).
141. Nebert, D. W. & Russell, D. W. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* **360**, 1155–1162 (2002).
142. Andrew Williams, J. *et al.* Comparative metabolic capabilities of CYP3A4, CYP3A5, and CYP3A7. *Drug Metab Dispos* **30**, 883–891 (2002).
143. Guengerich, F. P. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **39**, 1–17 (1999).
144. Mullol, J. *et al.* Update on rupatadine in the management of allergic disorders. *Allergy* **70 Suppl 100**, 1–24 (2015).
145. Maekawa, K. *et al.* CYP3A4*16 and CYP3A4*18 alleles found in East Asians exhibit differential catalytic activities for seven CYP3A4 substrate drugs. *Drug Metab Dispos* **38**, 2100–2104 (2010).
146. Akiyoshi, T. *et al.* Comparison of the inhibitory profiles of itraconazole and cimetidine in cytochrome P450 3A4 genetic variants. *Drug Metab Dispos* **39**, 724–728 (2011).
147. Kuehl, P. *et al.* Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* **27**, 383–391 (2001).
148. Wu, S., Moomaw, C. R., Tomer, K. B., Falck, J. R. & Zeldin, D. C. Molecular cloning and expression of CYP2J2, a human cytochrome P450 arachidonic acid epoxygenase highly expressed in heart. *J Biol Chem* **271**, 3460–3468 (1996).
149. DeLozier, T. C. *et al.* Detection of human CYP2C8, CYP2C9, and CYP2J2 in cardiovascular tissues. *Drug Metab Dispos* **35**, 682–688 (2007).
150. Wu, S., Moomaw, C. R., Tomer, K. B., Falck, J. R. & Zeldin, D. C. Molecular cloning and expression of CYP2J2, a human cytochrome P450 arachidonic acid epoxygenase highly expressed in heart. *J Biol Chem* **271**, 3460–3468 (1996).
151. Hashizume, T. *et al.* Involvement of CYP2J2 and CYP4F12 in the metabolism of ebastine in human intestinal microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* **300**, 298–304 (2002).
152. Lee, C. A. *et al.* Identification of novel substrates for human cytochrome P450 2J2. *Drug Metab Dispos* **38**, 347–356 (2010).
153. Jeong, D. *et al.* Terfenadine metabolism of human cytochrome P450 2J2 containing genetic variations (G312R, P351L and P115L). *Drug Metab Pharmacokinet* **33**, 61–66 (2018).
154. Klaassen, C. D. & Aleksunes, L. M. Xenobiotic, bile acid, and cholesterol transporters: function and regulation. *Pharmacol Rev* **62**, 1–96 (2010).
155. König, J., Müller, F. & Fromm, M. F. Transporters and drug-drug interactions: important determinants of drug disposition and effects. *Pharmacol Rev* **65**, 944–966 (2013).
156. Conen, S. *et al.* The role of P-glycoprotein in CNS antihistamine effects. *Psychopharmacology (Berl)* **229**, 9–19 (2013).

157. Chen, C. jie *et al.* Internal duplication and homology with bacterial transport proteins in the *mdr1* (P-glycoprotein) gene from multidrug-resistant human cells. *Cell* **47**, 381–389 (1986).
158. Shi, H. *et al.* Expression of multidrug-resistance-related proteins P-glycoprotein, glutathione-S-transferases, topoisomerase-II and lung resistance protein in primary gastric cardiac adenocarcinoma. *Cancer Invest* **26**, 344–351 (2008).
159. Callen, D. F., Baker, E., Simmers, R. N., Seshadri, R. & Roninson, I. B. Localization of the human multiple drug resistance gene, *MDR1*, to 7q21.1. *Hum Genet* **77**, 142–144 (1987).
160. Fojo, A. T. *et al.* Expression of a multidrug-resistance gene in human tumors and tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* **84**, 265–269 (1987).
161. Fromm, M. F. Importance of P-glycoprotein at blood-tissue barriers. *Trends Pharmacol Sci* **25**, 423–429 (2004).
162. Cordon-Cardo, C. *et al.* Multidrug-resistance gene (P-glycoprotein) is expressed by endothelial cells at blood-brain barrier sites. *Proc Natl Acad Sci U S A* **86**, 695–698 (1989).
163. Yi, S. Y. *et al.* A variant 2677A allele of the *MDR1* gene affects fexofenadine disposition. *Clin Pharmacol Ther* **76**, 418–427 (2004).
164. Hagenbuch, B. & Stieger, B. The *SLCO* (former *SLC21*) superfamily of transporters. *Mol Aspects Med* **34**, 396–412 (2013).
165. Tian, X. *et al.* Multidrug resistance-associated protein 2 is primarily responsible for the biliary excretion of fexofenadine in mice. *Drug Metab Dispos* **36**, 61–64 (2008).
166. Kullak-Ublick, G. A. *et al.* Organic anion-transporting polypeptide B (OATP-B) and its functional comparison with three other OATPs of human liver. *Gastroenterology* **120**, 525–533 (2001).
167. Matsushima, S., Maeda, K., Ishiguro, N., Igarashi, T. & Sugiyama, Y. Investigation of the inhibitory effects of various drugs on the hepatic uptake of fexofenadine in humans. *Drug Metab Dispos* **36**, 663–669 (2008).
168. Shimizu, M. *et al.* Contribution of OATP (organic anion-transporting polypeptide) family transporters to the hepatic uptake of fexofenadine in humans. *Drug Metab Dispos* **33**, 1477–1481 (2005).
169. Akamine, Y. *et al.* Influence of drug-transporter polymorphisms on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. *Xenobiotica* **40**, 782–789 (2010).
170. Imanaga, J. *et al.* The effects of the *SLCO2B1* c.1457C > T polymorphism and apple juice on the pharmacokinetics of fexofenadine and midazolam in humans. *Pharmacogenet Genomics* **21**, 84–93 (2011).
171. Seitz, T. *et al.* Global genetic analyses reveal strong inter-ethnic variability in the loss of activity of the organic cation transporter OCT1. *Genome Med* **7**, (2015).
172. Shu, Y. *et al.* Evolutionary conservation predicts function of variants of the human organic cation transporter, OCT1. *Proc Natl Acad Sci U S A* **100**, 5902–5907 (2003).

173. Bourdet, D. L., Pritchard, J. B. & Thakker, D. R. Differential substrate and inhibitory activities of ranitidine and famotidine toward human organic cation transporter 1 (hOCT1; SLC22A1), hOCT2 (SLC22A2), and hOCT3 (SLC22A3). *J Pharmacol Exp Ther* **315**, 1288–1297 (2005).
174. Meyer, M. J., Seitz, T., Brockmöller, J. & Tzvetkov, M. V. Effects of genetic polymorphisms on the OCT1 and OCT2-mediated uptake of ranitidine. *PLoS One* **12**, (2017).
175. Oda, T., Morikawa, N., Saito, Y., Masuho, Y. & Matsumoto, S. I. Molecular cloning and characterization of a novel type of histamine receptor preferentially expressed in leukocytes. *J Biol Chem* **275**, 36781–36786 (2000).
176. Schneider, E., Rolli-Derkinderen, M., Arock, M. & Dy, M. Trends in histamine research: New functions during immune responses and hematopoiesis. *Trends Immunol* **23**, 255–263 (2002).
177. Gabriel, S., Ziaugra, L., human, D. T.-C. protocols in & 2009, undefined. SNP genotyping using the Sequenom MassARRAY iPLEX platform. *Wiley Online LibraryS Gabriel, L Ziaugra, D TabbaaCurrent protocols in human genetics, 2009•Wiley Online Library* **60**, (2009).
178. Yu, B. *et al.* Polymorphisms in human histamine receptor H4 gene are associated with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* **162**, 1038–1043 (2010).
179. Gu, J. *et al.* Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H1 antihistamine efficacy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol* **7**, 268–275 (2017).
180. Chu, J. T. Histamine H1 receptor gene polymorphism acts as a biological indicator of the prediction of therapeutic efficacy in patients with allergic rhinitis in the Chinese Han population. *J Cell Biochem* **120**, 164–170 (2019).
181. Potaczek, D. P., Okumura, K. & Nishiyama, C. FCER1A genetic variability and serum IgE levels. *Allergy* **64**, 1383 (2009).
182. Chen, C. M. *et al.* Common variants in FCER1A influence total serum IgE levels from cord blood up to six years of life. *Allergy* **64**, 1327–1332 (2009).
183. Potaczek, D. P., Sanak, M. & Szczeklik, A. Additive association between FCER1A and FCER1B genetic polymorphisms and total serum IgE levels. *Allergy* **62**, 1095–1096 (2007).
184. Limb, S. L. *et al.* Adult asthma severity in individuals with a history of childhood asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **115**, 61–66 (2005).
185. Burrows, B., Martinez, F. D., Halonen, M., Barbee, R. A. & Cline, M. G. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* **320**, 271–277 (1989).
186. Andorf, S. *et al.* Association of Clinical Reactivity with Sensitization to Allergen Components in Multifood-Allergic Children. *J Allergy Clin Immunol Pract* **5**, 1325–1334.e4 (2017).
187. Guo, A. *et al.* Association of FCER1A genetic polymorphisms with risk for chronic spontaneous urticaria and efficacy of nonsedating H1-antihistamines in Chinese patients. *Arch Dermatol Res* **307**, 183–190 (2015).

188. Yan, J. *et al.* [Association of CACNA1C gene genetic polymorphism with the susceptibility as well as prognosis for chronic spontaneous urticaria]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* **43**, 929–936 (2018).
189. Feske, S. Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. *Nat Rev Immunol* **7**, 690–702 (2007).
190. Ashmole, I. *et al.* CRACM/Orai ion channel expression and function in human lung mast cells. *J Allergy Clin Immunol* **129**, 1628-1635.e2 (2012).
191. Vig, M. *et al.* Defective mast cell effector functions in mice lacking the CRACM1 pore subunit of store-operated calcium release-activated calcium channels. *Nat Immunol* **9**, 89–96 (2008).
192. Li, J. *et al.* Association of ORAI1 gene polymorphisms with chronic spontaneous urticaria and the efficacy of the non-sedating H1 antihistamine desloratadine. *J Allergy Clin Immunol* **139**, 1386-1388.e9 (2017).

Anexos

Anexo I. Panfletos criados para o Dia do Doente Coronário no âmbito do rastreio

DIA NACIONAL DO DOENTE CORONÁRIO

14 DE FEVEREIRO 2023

29% das mortes em Portugal devem-se a doença cardiovascular, sendo a **PRINCIPAL CAUSA DE MORTE NO PAÍS**.

A boa notícia?

65% DESTAS MORTES SÃO EVITÁVEIS.

Os principais fatores de risco da doença cardiovascular são:

- TABAGISMO
- HIPERTENSÃO ARTERIAL
- COLESTEROL ELEVADO
- DIABETES
- OBESIDADE
- SEDENTARISMO
- EXCESSO DE ÁLCOOL

Um estilo de vida saudável influencia de forma positiva todos estes fatores!

HIPERTENSÃO ARTERIAL

Define-se, em avaliação de consultório, como a elevação persistente, em várias medições e em diferentes ocasiões, da pressão arterial sistólica (PAS) igual ou superior a 140 mmHg e/ou da pressão arterial diastólica (PAD) igual ou superior a 90 mmHg.

Valores Ideais:

< 130/85 mmHg

A hipertensão demora anos a revelar sintomas, mas podemos intervir antes que eles apareçam!

Medições de forma regular podem detetar cedo e evitar maiores complicações.

Caso tenha um **Medidor de Tensão Arterial** em casa, é importante saber como usar corretamente.

Deve estar sentado, relaxado e não deve falar durante a medição.

Deve realizar **3 medições e fazer a média das últimas 2**. Esse valor é o valor que deve de ser registado.



COLESTEROL ELEVADO

As **Dislipidemias** (conhecidas como **Colesterol Elevado**) ocorrem quando há níveis anómalos de lípidos no sangue.

Existem 2 tipos de lípidos: o colesterol e os triglicéridos. A soma dá-nos o **Colesterol Total**.

O colesterol sanguíneo é transportado por dois tipos de lipoproteínas: de alta densidade (HDL - o "bom" colesterol) e as de baixa densidade (LDL - o "mau" colesterol).

Recomendações para controlar o nível de Colesterol:

- Dieta variada, nutricionalmente equilibrada, rica em legumes, leguminosas, verduras e frutas e **pobre em gorduras**
- Prática de exercício físico, 30 a 60 minutos, 4 a 7 dias por semana
- IMC igual ou superior a 18,5 mas inferior a 25; perímetro da cintura inferior a 94cm, no homem, e inferior a 80 cm, na mulher
- Máximo 2 bebidas alcoólicas por dia
- Diminuição do consumo de sal (< 5,8 g/dia)
- Cessação do consumo de tabaco

Valor Limite para Colesterol Total

190 mg/dL

DIABETES

A Diabetes Mellitus é uma doença metabólica crónica, que resulta de várias alterações fisiopatológicas que conduzem à **elevação permanente da glicemia** (concentração de açúcar no sangue).

Estima-se que em todo o mundo existam cerca de **400 milhões** de pessoas com diabetes,

Existem 2 tipos de Diabetes

- **Tipo 1:** O pâncreas, produz pouca ou nenhuma insulina. Menos comum, sendo mais detetada em crianças e adolescentes.
- **Tipo 2:** O organismo cria resistência aos efeitos da insulina, não sendo esta suficiente para atender às necessidades. Mais comum com o avançar da idade e comportamentos de risco.

Fatores de Risco:

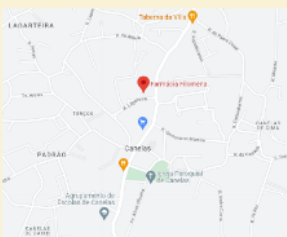
- Hipertensão arterial
- Obesidade
- Privação de sono
- Sedentarismo
- Tabagismo
- Gravidez*

Valores Limite:

126 mg/dL	Jejum
199 mg/dL	não-Jejum

Alguma dúvida consulte o seu médico e/ou farmacêutico

VISITE-NOS!



PRACETA DA LAGARTEIRA, 46
4405-230 CANELAS, VILA NOVA DE GAIA

HORÁRIO: SEGUNDA- SÁBADO
9:00h - 20:00h



@pharmaciacofilomena



22 711 8475

Anexo II. Relatório referente à análise financeira dos suplementos de magnésio

ANÁLISE FINANCEIRA - MAGNÉSIO

Espaço Temporal: 1/1/2022 - 28/02/2023 (aprox: 14 meses)

Produtos comparados:

MAGNESIO RAPID - 7389940	MAGNORANGE IMUNITAS - 7078628	MAXNESIO CARDIO x30 - 7393383
MAGNESIUM B - 7344382	MYMAGNESIO - 7387530	MAXNESIO CARDIO x80 - 7388227
MAGNESIUM OK x30 - 7316232	BIOACTIVO MAGNESIO x80 - 7356741	MAGNESTRANS DIRECT 375MG - 7377713
MAGNESIUM OK PROMO x90 - 7393561	BIOACTIVO MAGNESIO x150 - 8336974	MAGNESIOCARD - 9846721
MAGNESIUM TECNILOR - 739369	MAGNESIUM K ACTIVE - 8332759	MAGNESIOCARD S/AÇUCAR - 9858609
MAG FADIGA - 8527937	BIOLECTRA MAGNESIUM FORTE 243 MG - 7333955	MAGNESONA 1,5G - 9543405
MAGNEZIS - 6270942	MAGCARE CAPS - 8335992	MAGNESONA ZERO - 7773897
MAGNEZIS SPORT - 8266544	MAGNETRANS ULTRA - 7389072	MAGNORAL - 9860910
MAGNOFTAL - 8035170	MAGNEVITALIDADE - 8240929	
MAGNORANGE ACTIVE - 8547810	MAGNEXT - 7393702	

ANÁLISE:

CÓDIGO	7389940	7344382	7316232	7393561	739369
NOME	MAGNESIO RAPID	MAGNESIUM B	MAGNESIUM OK x30	MAGNESIUM OK PROMO x90	MAGNESIUM TECNILOR
FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos
QUANTIDADE	30	30	30	90	30
TOMA DIÁRIA	1	1	1	1	1
EMBALAGEM POR MÊS	1.00	1.00	1.00	0.33	1.00
UNIDADES	1	8	4	1	0
PUC	10.85	11.66	10.94	20.00	11.35
PVP	18.10	18.55	18.25	39.30	18.95
PVP POR MÊS CLIENTE	18.10	18.55	18.25	13.10	18.95
MARGEM	26.27	22.69	26.27	37.4	26.33
SALDO ANTERIOR	2	3	25	8	0
ENTRADAS NORMAIS	15	63	5	12	2
ENTRADAS BONUS	0	0	0	0	0
ENTRADAS TOTAIS	15	63	5	12	2
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	1.07	4.50	0.36	0.86	0.14
TOTAL ENTRADAS	164.45	759.56	328.20	400.00	22.78
SAÍDAS	16	58	26	19	2
DEVOLUÇÕES	0	0	0	0	0
SAÍDAS POR MÊS	1.14	4.14	1.86	1.36	0.14
TOTAL SAÍDAS	209.60	1.075.90	474.50	746.70	37.90
RACIO SAÍDAS / STOCK	94.12	87.80	86.67	95.60	150.00
SALDO	105.15	306.34	146.30	346.70	15.20
SALDO POR ENTRADA NORMAL	6.19	4.64	4.68	17.34	7.60
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	1.62	1.05	1.28	5.48	2.00
SALDO POR ENTRADA TOTAL	6.19	4.64	4.68	17.34	7.60
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	1.62	1.05	1.28	5.48	2.00
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	1.74	4.74	0.46	5.56	0.29

CÓDIGO	6527937	6270542	6266514	6035170	6547810	7076626
NOME	MAG FADICA	MAGNEF7IS	MAGNEF7IS SPORT	MAGNEF7AI	MAGNORANGE ACTIVE	MAGNORANGE INUNTAS
FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos
QUANTIDADE	80	30	30	30	30	60
TOMA DIÁRIA	4	1	1	1	1	1
EMBALAGEM POR MÊS	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00	0.50
UNIDADES	6	24	0	1	0	10
PUC	5.40	7.15	8.00	11.40	6.40	9.59
PVP	9.15	11.70	13.35	19.00	14.05	21.35
PVP POR MÊS CLIENTE	13.73	11.70	13.35	19.00	14.05	10.68
MARGEM	26.33	24.83	26.29	26.2	46.99	44.75
SALDO ANTERIOR	0	23	27	3	3	0
ENTRADAS NORMAIS	0	2	0	2	0	10
ENTRADAS BONUS	0	30	0	0	0	0
ENTRADAS TOTAIS	0	32	0	2	0	10
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	0.00	2.29	0.00	0.14	0.00	0.71
TOTAL ENTRADAS	43.84	178.75	216.00	57.00	19.20	95.50
SAÍDAS	2	16	1	3	2	0
DEVOLUÇÕES	0	15	26	1	1	0
SAÍDAS POR MÊS	0.14	1.14	0.07	0.21	0.14	0.00
TOTAL SAÍDAS	18.30	187.20	13.35	57.00	29.70	0.00
RACIO SAÍDAS / STOCK	25.00	29.09	3.70	60.00	66.67	0.00
SALDO	-25.54	8.45	-202.65	0.00	10.50	-55.50
SALDO POR ENTRADA NORMAL	-3.19	0.34	-7.51	0.00	3.50	-9.59
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	0.00	0.08	0.00	0.00	1.64	0.00
SALDO POR ENTRADA TOTAL	-3.19	0.15	-7.51	0.00	3.50	-9.59
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	0.00	0.04	0.00	0.00	1.64	0.00
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	0.00	0.09	0.00	0.00	0.00	0.00

2

CÓDIGO	7307530	7356741	6336974	6332759
NOME	MYMAGNESIO	BIOACTIVO MAGNESIO x60	BIOACTIVO MAGNESIO x150	MAGNESIUM K ACTIVE
FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos	Comprimidos Efervescentes
QUANTIDADE	30	60	150	30
TOMA DIÁRIA	1	1	1	1
EMBALAGEM POR MÊS	1.00	0.50	0.20	1.00
UNIDADES	6	0	4	1
PUC	12.01	8.29	16.00	12.69
PVP	18.70	13.85	27.65	21.20
PVP POR MÊS CLIENTE	18.70	6.93	5.97	21.20
MARGEM	21	26.38	29.34	26.37
SALDO ANTERIOR	2	4	3	3
ENTRADAS NORMAIS	38	2	5	6
ENTRADAS BONUS	15	0	1	0
ENTRADAS TOTAIS	53	2	6	6
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	3.79	0.14	0.43	0.43
TOTAL ENTRADAS	480.40	49.74	128.00	114.21
SAÍDAS	49	6	5	0
DEVOLUÇÕES	0	0	0	0
SAÍDAS POR MÊS	3.50	0.43	0.36	0.57
TOTAL SAÍDAS	916.30	83.10	139.25	169.60
RACIO SAÍDAS / STOCK	89.09	100.00	65.56	88.89
SALDO	435.98	33.36	11.25	55.39
SALDO POR ENTRADA NORMAL	10.90	5.56	1.41	6.15
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	2.29	1.47	0.41	1.62
SALDO POR ENTRADA TOTAL	7.93	5.56	1.25	6.15
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	1.66	1.47	0.37	1.62
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	6.38	0.21	0.16	0.70

3

CÓDIGO	7333965	6305992	7309072	6240929	7393702
NOME	BIOLECTRA MAGNESIUM FORTE 243 MG	MAGCARE CAPS	MAGNETRANS ULTRA	MAGNEVITALIDADE	MAGNEXT
FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos Efervescentes	Cápsulas	Cápsulas	Cápsulas	Cápsulas
QUANTIDADE	20	30	30	30	30
TOMA DIÁRIA	1	1	1	1	1
EMBALAGEM POR MÊS	1,50	1,00	1,00	1,00	1,00
UNIDADES	1	2	1	21	1
PUC	8,06	10,11	6,88	4,64	9,15
PVP	12,50	16,90	14,09	15,40	15,30
PVP POR MÊS CLIENTE	10,90	16,90	14,09	15,40	15,29
MARGEM	21,32	26,42	39,95	62,94	26,44
SALDO ANTERIOR	3	1	0	0	0
ENTRADAS NORMAIS	6	3	9	24	3
ENTRADAS BONUS	0	0	0	0	0
ENTRADAS TOTAIS	6	3	9	24	3
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	0,43	0,21	0,64	1,11	0,21
TOTAL ENTRADAS	72,54	40,44	61,92	111,36	27,45
SAÍDAS	6	2	5	3	1
DEVOLUÇÕES	0	0	0	0	1
SAÍDAS POR MÊS	0,57	0,14	0,36	0,21	0,07
TOTAL SAÍDAS	100,00	33,80	70,00	46,20	15,30
RACIO SAÍDAS / STOCK	88,96	50,00	55,56	12,50	33,33
SALDO	20,26	-6,64	8,08	-56,16	-12,15
SALDO POR ENTRADA NORMAL	3,14	1,06	0,50	2,72	4,05
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	0,67	0,00	0,36	0,00	0,00
SALDO POR ENTRADA TOTAL	3,14	-1,66	0,50	-2,72	-4,05
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	0,67	0,00	0,36	0,00	0,00
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	0,29	0,00	0,23	0,00	0,00

4

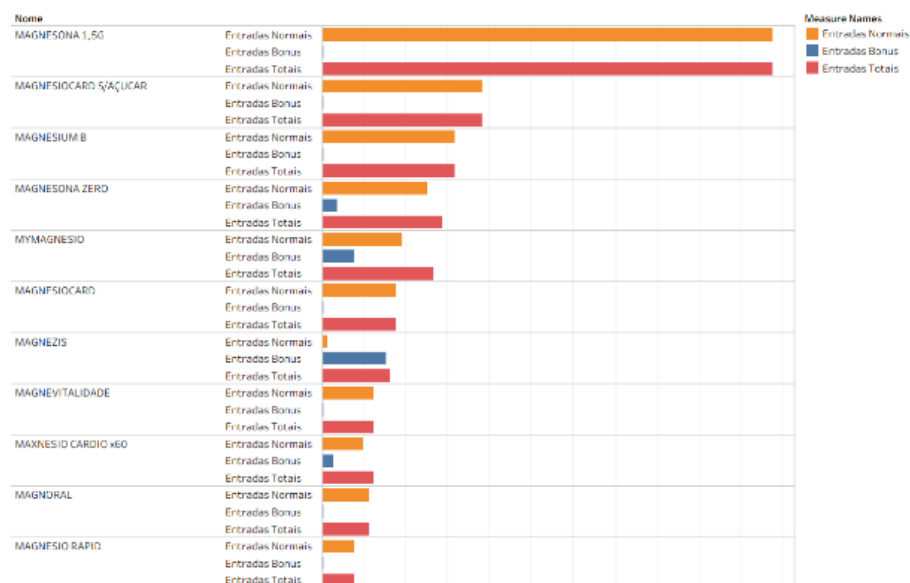
CÓDIGO	7393383	7386227	7317713	9645721
NOME	MAXNESIO CARDIO x30	MAXNESIO CARDIO x60	MAGNESTRANS DIRECT 375MG	MAGNESIOCARD
FORMA FARMACÉUTICA	Cápsulas	Cápsulas	Granulado	Pó para solução oral
QUANTIDADE	30	60	20	20
TOMA DIÁRIA	1	1	1	3
EMBALAGEM POR MÊS	1,00	0,50	1,50	4,50
UNIDADES	2	13	0	1
PUC	8,81	13,46	7,27	7,10
PVP	14,20	22,45	12,15	9,80
PVP POR MÊS CLIENTE	14,20	11,23	18,23	44,10
MARGEM	23,69	26,25	26,4	23,2
SALDO ANTERIOR	0	29	0	2
ENTRADAS NORMAIS	13	19	1	35
ENTRADAS BONUS	1	5	0	0
ENTRADAS TOTAIS	14	24	1	35
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	1,00	1,71	0,07	2,50
TOTAL ENTRADAS	114,53	646,08	7,27	262,70
SAÍDAS	12	40	1	30
DEVOLUÇÕES	0	0	0	0
SAÍDAS POR MÊS	0,86	2,66	0,07	2,57
TOTAL SAÍDAS	170,40	858,00	12,15	352,80
RACIO SAÍDAS / STOCK	85,71	75,47	100,00	97,30
SALDO	55,07	251,92	4,88	90,10
SALDO POR ENTRADA NORMAL	4,30	5,25	4,88	2,44
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	1,02	1,38	1,29	0,56
SALDO POR ENTRADA TOTAL	3,99	4,75	4,88	2,44
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	0,95	1,25	1,29	0,56
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	0,95	2,14	0,09	1,41

5

CÓDIGO	9650609	9543405	7773697	9660910
NOME	MAGNESIOLCARD S/AÇÚCAR	MAGNESONA 1,5G	MAGNESONA ZERO	MAGNORAL
FORMA FARMACÊUTICA	Pé para solução oral	Solução Oral	Solução Oral	Solução Oral
QUANTIDADE	20	20	20	20
TOMA DIÁRIA	3	2	2	3
EMBALAGEM POR MÊS	4.50	3.00	3.00	4.50
UNIDADES	3	71	34	14
PUC	8.17	4.94	6.88	4.92
PVP	11.27	8.55	10.35	9.30
PVP POR MÊS CLIENTE	50.72	25.65	31.05	41.85
MARGEM	23.16	38.76	19.24	43.92
SALDO ANTERIOR	2	5	24	14
ENTRADAS NORMAIS	76	215	50	22
ENTRADAS BONUS	0	0	7	0
ENTRADAS TOTAIS	76	215	57	22
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	5.43	15.36	4.07	1.57
TOTAL ENTRADAS	637.26	1.086.80	509.12	177.12
SAÍDAS	75	149	34	22
DEVOLUÇÕES	0	0	13	0
SAÍDAS POR MÊS	5.36	10.64	2.43	1.57
TOTAL SAÍDAS	845.25	1.273.95	351.90	204.60
RACIO SAÍDAS / STOCK	96.15	67.73	41.98	61.11
SALDO	207.99	187.15	-157.22	27.48
SALDO POR ENTRADA NORMAL	2.67	0.85	-2.12	0.76
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	0.62	0.33	0.00	0.34
SALDO POR ENTRADA TOTAL	2.67	0.85	-1.94	0.76
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	0.62	0.33	0.00	0.34
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	3.35	5.06	0.00	0.53

6

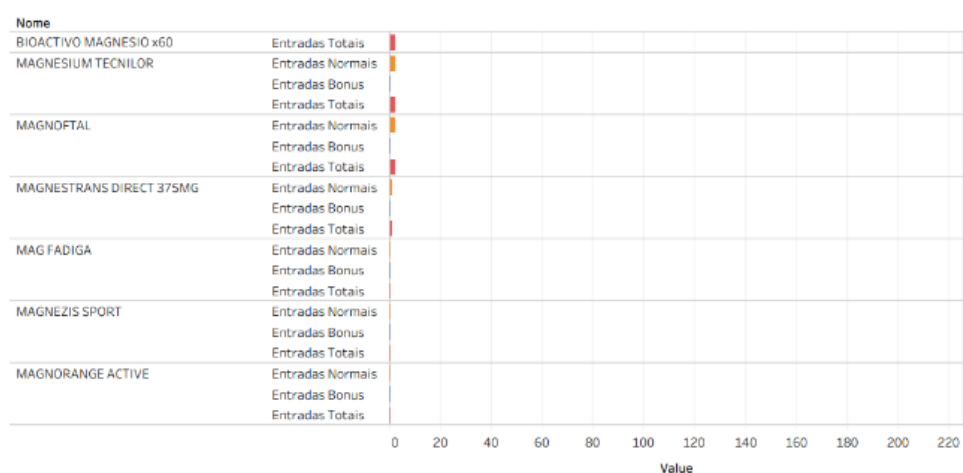
VISUALIZAÇÃO - ENTRADAS:



7

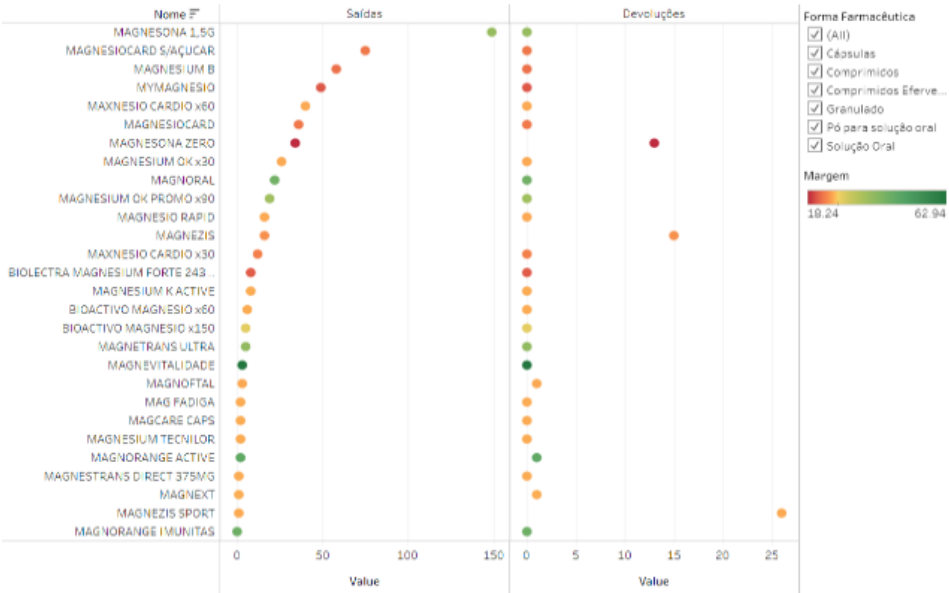


8



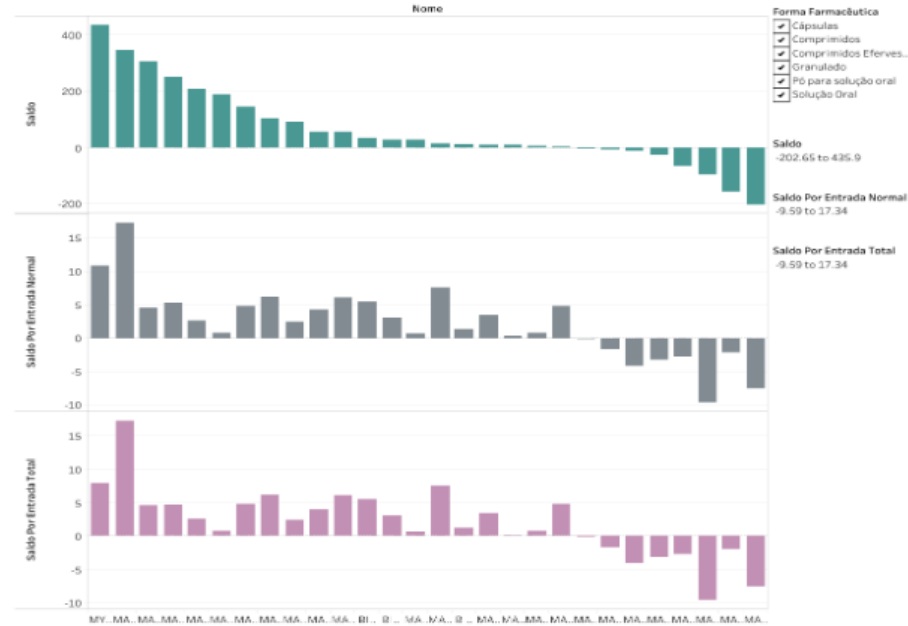
9

VISUALIZAÇÃO - SAÍDAS:



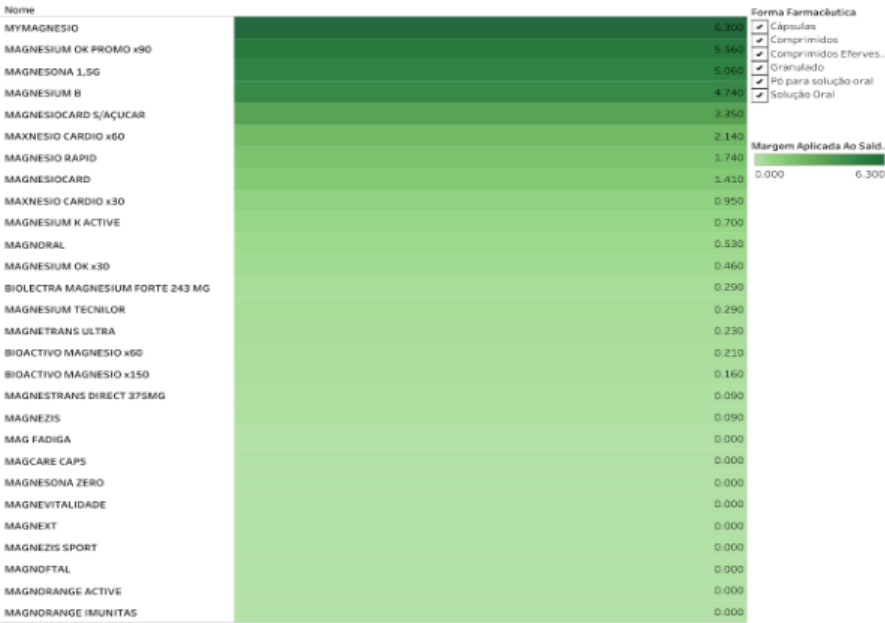
10

VISUALIZAÇÃO - SALDO:



11

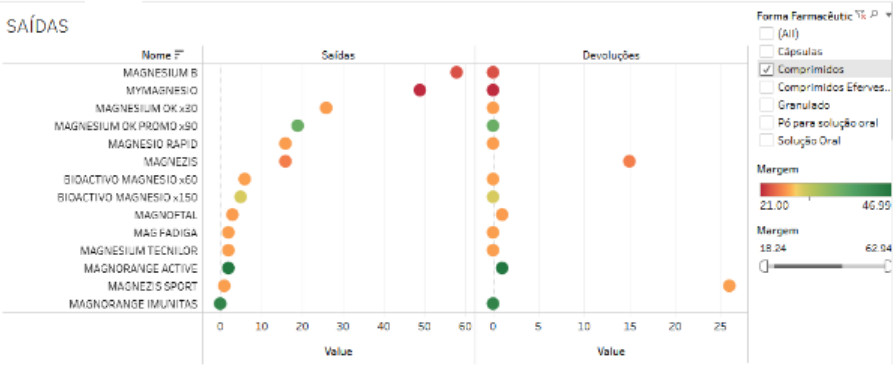
VISUALIZAÇÃO - MARGEM APLICADA POR ENTRADA TOTAL * NÚMERO DE ENTRADAS POR MÊS:



12

COMPARATIVOS:

Forma Farmacêutica - Comprimidos:



Olhando para o volume de vendas, podemos facilmente observar que existem 2 produtos que se diferenciam: o **Magnesium B (58 unidades)** e o **MyMagnesio (49 unidades)**.

O **Magnesium B** é um "produto de nicho", sendo procurado preferencialmente por grávidas e assim tem o seu lugar bem definido no mercado e com uma procura diferenciada.

13

Quanto ao **MyMagnesio**, é um produto que apresenta uma margem baixa comparado com os concorrentes (21%) o que o torna um produto menos apetecível para a farmácia.

O **MyMagnesio** é composto por 375 mg de Magnésio e tem 1 toma diária, apresentando um custo para o utente de 18.70€/mês, seguindo a posologia indicada.

Como competidor direto temos o **Magnésio Rapid**, que apresenta a mesma quantidade de magnésio, um custo similar para o cliente de 18.10€/mês mas com uma margem para a farmácia mais interessante - 26.27%.

Outras formulações apresentam quantidades de magnésio inferiores, no entanto, esta menor quantidade não é sinónimo de menor eficácia do suplemento, sendo necessário avaliar o perfil do utente, a sua necessidade e a forma como o magnésio se encontra no suplemento.

A merecer o maior destaque temos o **Magnesium Ok** (145 mg de magnésio):

CÓDIGO	7310232	7387930
NOME	MAGNESIUM OK x30	MYMAGNESIO
FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos	Comprimidos
QUANTIDADE	30	30
TOMA DIÁRIA	1	1
EMBALAGEM POR MÊS	1.00	1.00
UNIDADES	4	0
PUC	10.94	12.01
PVP	18.25	18.70
PVP POR MÊS CLIENTE	18.25	18.70
MARGEM	20.27	21
SALDO ANTERIOR	25	2
ENTRADAS NORMAIS	5	38
ENTRADAS BONUS	0	15
ENTRADAS TOTAIS	5	53
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	0.30	3.79
TOTAL ENTRADAS	328.20	480.40
SAÍDAS	25	46
DEVOLUÇÕES	0	0
SAÍDAS POR MÊS	1.80	3.50
TOTAL SAÍDAS	474.00	518.30
RACIO SAÍDAS / STOCK	88.67	89.00
SALDO	149.30	435.00
SALDO POR ENTRADA NORMAL	4.88	10.80
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	1.28	2.29
SALDO POR ENTRADA TOTAL	4.88	7.63
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	1.28	1.89
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	0.49	0.30

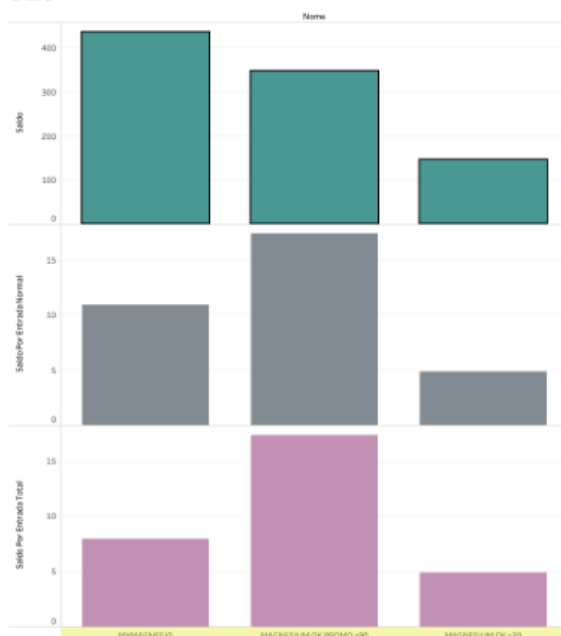
14

Como podemos observar na tabela, o **Magnesium Ok** apresenta menor custo para a farmácia, menor custo para o cliente e maior margem para a farmácia quando comparado com o líder de vendas, o **MyMagnesio**. Aliado a estas vantagens, o **Magnesium Ok** é comercializado numa embalagem promocional, com 90 comprimidos, o que o torna ainda mais rentável para farmácia e para o utente.

CÓDIGO	7310232	7383801
NOME	MAGNESIUM OK x30	MAGNESIUM OK PROMO x90
FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos	Comprimidos
QUANTIDADE	30	90
TOMA DIÁRIA	1	1
EMBALAGEM POR MÊS	1.00	0.33
UNIDADES	4	1
PUC	10.94	29.00
PVP	18.25	39.30
PVP POR MÊS CLIENTE	18.25	13.10
MARGEM	20.27	37.4
SALDO ANTERIOR	25	8
ENTRADAS NORMAIS	5	12
ENTRADAS BONUS	0	0
ENTRADAS TOTAIS	5	12
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	0.30	0.80
TOTAL ENTRADAS	328.20	600.00
SAÍDAS	25	19
DEVOLUÇÕES	0	0
SAÍDAS POR MÊS	1.80	1.30
TOTAL SAÍDAS	474.00	746.70
RACIO SAÍDAS / STOCK	88.67	89.00
SALDO	149.30	345.70
SALDO POR ENTRADA NORMAL	4.88	17.34
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	1.28	6.48
SALDO POR ENTRADA TOTAL	4.88	17.34
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	1.28	6.48
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	0.49	5.05

15

SALDO



Neste gráfico, podemos avaliar o saldo (a verde-azulado), o saldo por entrada normal (a cinza) e o saldo se cada entrada bônus fosse considerada normal, sendo assim o saldo por entrada total (a rosa). Neste caso, para os 3 produtos em questão, dado a inexistência de entradas bônus, os últimos 2 gráficos são iguais.

Da esquerda para a direita, temos os dados do **MyMagnesio**, do **Magnesium Ok Promo** e do **Magnesium Ok**.

O Saldo é superior no **MyMagnesio**, o que se justifica pela maior quantidade de vendas quando comparado com ambos **Magnesium Ok**.

MyMagnesio - 435.9€

Magnesium Ok Promo - 346.7€

Magnesium Ok - 146.3€

Quando normalizamos para o saldo por cada entrada, conseguimos ver que o **Magnesium Ok Promo** é de forma destacada o produto com o saldo mais elevado dos 3.

MyMagnesio - 10.9€

Magnesium Ok Promo - 17.34€

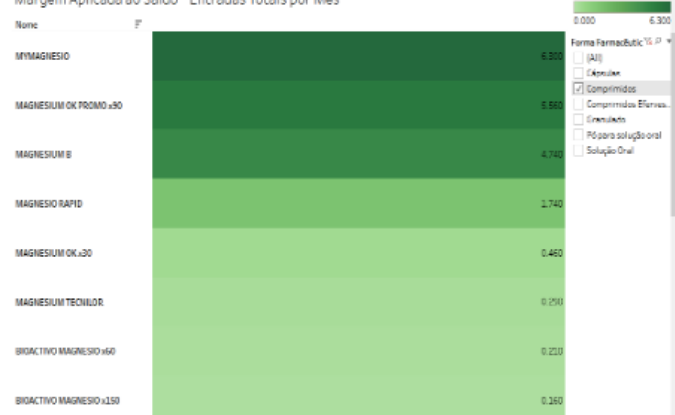
Magnesium Ok - 4.88€

16

Outra opção interessante é o **BioActivo Magnésio** (200 mg de magnésio), que é comercializado em 2 quantidades diferentes: **60 e 150 comprimidos**.

É o produto com menor custo para o cliente (6.93€/mês na caixa com 60 comprimidos e 5.57€/mês a caixa com 150) sendo, potencialmente, um produto mais atrativo para o consumidor. Para a farmácia, apresentam margens interessantes, sendo superiores à média dos seus competidores (26.38% na caixa com 60 comprimidos e 29.34% na de 150).

Margem Aplicada ao Saldo * Entradas Totais por Mês

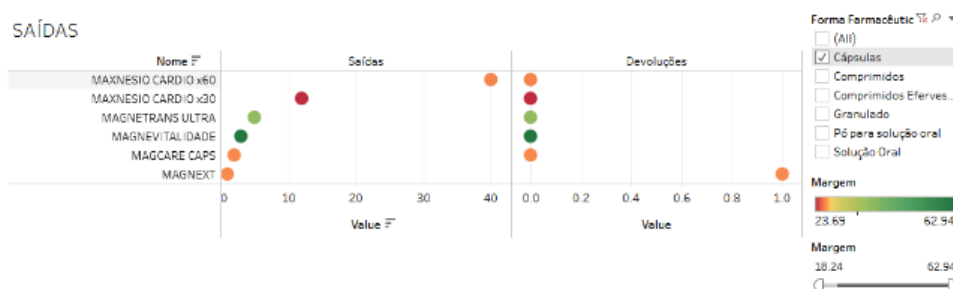


Todos os produtos referidos são os que apresentam melhor margem aplicada ao saldo tendo em conta o número de entradas por mês, na farmácia. (A exceção é o **Magnesium Tecnilor**, que apresenta valores semelhantes aos do **MyMagnesio** e do **Magnesium Ok**, mas com menor expressão de vendas - 2 em todo o período de análise).

Podemos ver que o **MyMagnesio** apresenta o valor mais elevado, mas apenas o consegue pois tem um número de entradas por mês (3.79) muito superior ao **Magnesium Ok Promo** (0.86). Se o número de entradas aumentasse um terço das entradas de **MyMagnesio** (o correspondente à transferência de clientes para um produto que dura 3 meses), o valor seria de 14.33, mais do dobro do apresentado atualmente pelo **MyMagnesio** (6.3).

17

Forma Farmacêutica - Cápsulas:



Analisando a venda de suplementos de magnésio na forma farmacêutica de cápsulas, conseguimos facilmente destacar o líder: o **Maxnesio Cardio**, que apresenta um volume de vendas (40 para a embalagem de 60 cápsulas e 12 para a de 30 cápsulas) superior à soma de todos os outros competidores (11).

Este produto apresenta uma particularidade: é recomendado pela Fundação Portuguesa de Cardiologia, o que lhe oferece um "selo de qualidade" diferenciado perante a perspetiva do utente.

18

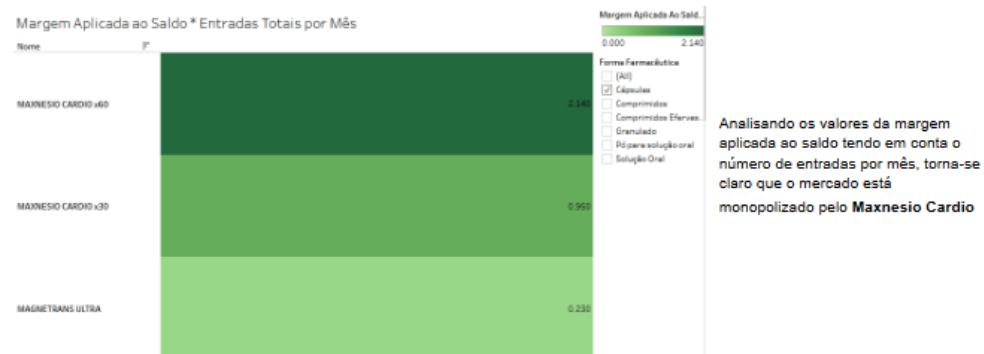
Como competidores, temos o **Magnetrans Ultra** (3º mais vendido, 2º se considerarmos que os dois primeiros são na realidade o mesmo produto mas em quantidades diferentes) e o **Magnevitallide** (4º mais vendido, mas que oferece uma oportunidade interessante, devido à sua margem ultra competitiva).

CÓDIGO	7383363	7380227	7380072	0240029
NOME	MAXNESIO CARDIO x60	MAXNESIO CARDIO x30	MAGNETRANS ULTRA	MAGNEVITALIDADE
FORMA FARMACÊUTICA	Cápsulas	Cápsulas	Cápsulas	Cápsulas
QUANTIDADE	30	60	30	30
TOMA DIÁRIA	1	1	1	1
EMBALAGEM POR MÊS	1.00	0.50	1.00	1.00
UNIDADES	2	13	4	21
PUC	8.81	13.48	8.88	4.64
PVP	14.20	22.45	14.00	15.40
PVP POR MÊS CLIENTE	14.20	11.23	14.00	15.40
MARGEM	23.69	26.25	30.00	62.94
SALDO ANTERIOR	0	29	0	0
ENTRADAS NORMAIS	13	10	9	24
ENTRADAS BONUS	1	0	0	0
ENTRADAS TOTAIS	14	24	9	24
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	1.00	1.71	0.54	1.71
TOTAL ENTRADAS	114.53	640.08	81.02	111.36
SAÍDAS	12	40	5	3
DEVOLUÇÕES	0	0	0	0
SAÍDAS POR MÊS	0.85	2.85	0.30	0.21
TOTAL SAÍDAS	170.40	640.00	70.00	45.20
RACIO SAÍDAS / STOCK	85.71	75.47	85.96	12.90
SALDO	55.87	201.92	8.08	-65.16
SALDO POR ENTRADA NORMAL	4.30	0.25	0.40	-2.72
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	1.02	1.38	0.35	-0.08
SALDO POR ENTRADA TOTAL	3.99	4.75	0.00	-2.72
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	0.95	1.23	0.36	-0.08
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	0.95	2.14	0.23	-0.08

A maior disparidade entre os produtos prende-se com a margem. O produto **Magnevitallide** foi adquirido com uma margem de 62.94%, o que não deve ser visto como a normalidade. Caso fosse, seria de longe um dos produtos mais rentáveis de toda a farmácia e uma oportunidade de negócio extraordinária. Sem mais dados, não é possível aferir sobre a real margem e dessa forma, o real valor comercial do produto. O **Magnetrans Ultra** por sua vez apresenta um valor mais realista, e mais facilmente replicável. No entanto, apresenta um pvp/mês equiparável

19

ao do competidor direto, o **Maxnesio Cardio 60x**, mas perde versus a versão mais económica de 150 cápsulas, que é, a longo prazo, o produto preferencial dos utentes.



20

Forma Farmacéutica - Comprimidos Efervescentes:

CÓDIGO	0332769	7333905
NOME	MAGNESIUM K ACTIVE	BIOLECTRA MAGNESIUM FORTE 243 MG
FORMA FARMACÉUTICA	Comprimidos Efervescentes	Comprimidos Efervescentes
QUANTIDADE	30	20
TOMA DIÁRIA	1	1
EMBALAGEM POR MÊS	1,00	1,00
UNIDADES	1	1
PUC	12,99	8,06
PVP	21,20	12,00
PVP POR MÊS CLIENTE	21,20	18,00
MARGEM	25,37	21,32
SALDO ANTERIOR	3	3
ENTRADAS NORMAIS	8	8
ENTRADAS BONUS	0	0
ENTRADAS TOTAIS	8	8
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	0,43	0,43
TOTAL ENTRADAS	114,21	72,84
SAÍDAS	8	8
DEVOLUÇÕES	0	0
SAÍDAS POR MÊS	0,57	0,57
TOTAL SAÍDAS	100,00	100,00
RACIO SAÍDAS / STOCK	80,59	80,39
SALDO	85,39	28,28
SALDO POR ENTRADA NORMAL	8,15	3,14
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	1,02	0,07
SALDO POR ENTRADA TOTAL	0,10	3,14
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	1,02	0,07
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	0,70	0,29

Neste segmento temos 2 produtos, o **Magnesium K Active** e o **Biolectra Magnesium Forte**. Apresentam números iguais ao número de vendas, mas o **Magnesium K Active** apresenta melhor margem - 26,37% versus 21,32% relativa ao **Biolectra Magnesium Forte**. Este é substancialmente mais barato para o consumidor, mas cada embalagem possui suplementação para 20 dias (no caso do **Magnesium K Active**, é para 30 dias). Ajustando estes valores para PVP/mês, o **Biolectra Magnesium Forte** é ainda assim mais económico, tendo um PVP/mês de 18,90€ versus 21,20€ do **Magnesium K Active**.

21

Forma Farmacêutica - Solução Oral:

CÓDIGO	0943409	7773567	9900910
NOME	MAGNESONA 1,5G	MAGNESONA ZERO	MAGNORAL
FORMA FARMACÊUTICA	Solução Oral	Solução Oral	Solução Oral
QUANTIDADE	20	20	20
TOMA DIÁRIA	2	2	3
EMBALAGEM POR MÊS	3,00	3,00	4,50
UNIDADES	71	34	14
PUC	4,94	8,58	4,92
PVP	8,99	19,39	9,90
PVP POR MÊS CLIENTE	26,99	31,08	41,88
MARGEM	38,76	18,24	43,92
SALDO ANTERIOR	5	24	14
ENTRADAS NORMAIS	215	50	22
ENTRADAS BÔNUS	0	7	0
ENTRADAS TOTAIS	215	57	22
ENTRADAS TOTAIS POR MÊS	15,36	4,07	1,57
TOTAL ENTRADAS	1.085,80	500,12	177,12
SÁLDAS	140	34	22
DEVOLUÇÕES	0	13	0
SÁLDAS POR MÊS	131,84	2,43	1,57
TOTAL SÁLDAS	1.275,66	251,90	204,90
RÁCIO SÁLDAS / STOCK	87,73	41,26	81,11
SALDO	187,16	157,22	27,48
SALDO POR ENTRADA NORMAL	0,88	-2,12	0,76
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA NORMAL	0,33	0,00	0,34
SALDO POR ENTRADA TOTAL	0,85	-1,94	0,76
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL	0,33	0,00	0,34
MARGEM APLICADA AO SALDO POR ENTRADA TOTAL * ENTRADAS POR MÊS	0,08	0,00	0,53

Por fim, na forma farmacêutica de soluções orais, a **Magneson 1,5g** apresenta um perfil de vendas muito sólido. É de forma destacada a forma de suplementação em magnésio mais vendida (10,64 unidades por mês), mais 5,28 unidades vendidas por mês que o segundo produto mais vendido. Apresenta uma margem muito acima da média (38,76%) e um escoamento natural do produto de bom nível, especialmente tendo em conta o elevado número de entradas.

Como competidor, o **Magnoral** apresenta valores interessantes a nível de margem (43,92%) mas com um custo de 41,85€ para o consumidor versus 25,65€ da **Magneson 1,5g**, é irrealista pensar que conseguiria quebrar a popularidade deste último.

22

CONCLUSÃO:

Depois de uma análise cuidada de todos os dados, sinto que há suporte estatístico e empírico para tecer as seguintes conclusões: Dividindo o mercado da suplementação com magnésio nas diferentes formas farmacêuticas:

- **Comprimidos:**
 - É o segmento com mais opções, apresentando dessa forma mais oportunidades de otimização dos produtos oferecidos pela farmácia;
 - **Magnesium B** é um suplemento de magnésio indicado na gravidez e dessa forma tem o seu mercado de nicho muito consolidado e com bons resultados financeiros;
 - **MyMagnesio** é o suplemento de magnésio para a população geral, na forma farmacêutica de comprimido, mais vendido, mas financeiramente apresenta debilidades competitivas:
 - margem baixa quando comparado com competidor direto (**Magnésio Rapid**) que apresenta pvp/mês semelhante para o cliente;
 - **Magnesium Ok** apresenta menor custo para a farmácia, menor custo para o cliente e maior margem para a farmácia quando comparado com o **MyMagnesio**;
 - **Magnesium Ok** é comercializado numa embalagem promocional, com 90 comprimidos, o que o torna ainda mais rentável para farmácia e para o utente.
 - O **BioActivo Magnésio** é uma opção de elevado interesse pois:
 - É o produto com menor custo para o cliente;
 - Apresentam margens interessantes, sendo superiores à média dos seus competidores
 - Promoção de um suplemento BioActivo tem efeito potencialmente transversal para os outros suplementos da marca, o que pode criar oportunidades de vendas cruzadas e aumentar o reconhecimento da marca e levar a um aumento de clientes fidelizados à mesma.
 - Todas as outras opções não são competitivas para a farmácia e/ou cliente ou não apresentam capacidade para se introduzirem no mercado de forma relevante para serem opções a considerar.
- **Cápsulas:**
 - **Maxnesio Cardio** é o produto líder neste segmento, principalmente a embalagem com 60 cápsulas, que é a mais apelativa para o cliente;

23

- Contém uma recomendação da Fundação Portuguesa de Cardiologia, o que lhe oferece um "selo de qualidade" diferenciado perante a perspetiva do utente.
- Existem produtos com margens mais interessantes que o Maxnesio para a farmácia (**Magnevitalide** - que apresenta uma margem anormalmente alta e o **Magnetrans Ultra**) mas não são atrativas para o cliente a nível financeiro e dificilmente conseguem quebrar a popularidade do **Maxnesio Cardio**, sendo difícil visualizar uma aposta forte nestes produtos apresentar rentabilidade.
- **Comprimidos Efervescentes:**
 - **Magnesium K Active** é o produto mais apelativo para a farmácia, apresentando maior margem;
 - **Bioelectra Magnesium Forte** é o produto mais económico para o cliente;
 - Não é um segmento com grande relevância, apresentando um volume de vendas reduzido.
- **Granulado:**
 - Um único produto - **Magnetrans Direct 375mg** - comercializado na farmácia, não tendo dessa forma comparativo
 - É um segmento sem expressão (1 venda em 14 meses). Aquisição com base na procura talvez seja o mais indicado.
- **Pó para Solução Oral:**
 - Existem 2 produtos: **MagnesioCard** e o seu correspondente sem açúcar, **MagnesioCard S/Açúcar**, o que torna o único no seu segmento;
 - O **MagnesioCard** é um produto com alta prescrição clínica, o que transmite segurança ao cliente e limita a possibilidade e aconselhamento por parte da farmácia;
 - No entanto, existe uma sobreposição com o segmento seguinte, o das soluções orais, devendo ser consideradas as vendas desses produtos num olhar global da suplementação com soluções orais.
- **Solução Oral:**
 - **Magnesona 1,5g** é destacadamente líder, apresenta uma boa margem e está bem estabelecido no mercado. Mantendo-se estas condições, não há razão para pensar numa alternativa

André Sousa
21 de março de 2023

Anexo III. “Proteção Solar” - apresentação no âmbito da educação para saúde nas escolas

PROTEÇÃO SOLAR

André Sousa
Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Farmácia Filomena

1

ÍNDICE

- 1 O SOL
- 2 RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA
- 3 COMO ME PROTEGER
- 4 PROTETOR SOLAR

2

O SOL

O Sol é a estrela central do Sistema Solar. Sem ele, a vida na Terra seria impossível.

PORQUÊ É O SOL TÃO IMPORTANTE?

3

O SOL É IMPORTANTE:

FOTOSSÍNTESE

CALOR

4

O SOL É IMPORTANTE:

VITAMINA D

HUMOR

5

VITAMINA D

As vitaminas são compostos químicos necessários para a manutenção de diversas funções do organismo.

Vitamina D2 e D3 são as mais importantes.

Funções:

- Absorção intestinal de cálcio e fósforo;
- Manutenção do normal funcionamento do sistema imunitário;
- Crescimento e normal desenvolvimento dos ossos e dentes;
- Diminuição do risco de desenvolver doenças infecciosas;
- Prevenção da esclerose múltipla, da gripe sazonal e da depressão;
- Importância na redução do peso e prevenção de patologias cardíacas.

6

O SOL

O Sol emite vários tipos de radiação que atingem a superfície da Terra.

METADE - CORRESPONDE À LUZ VISÍVEL

METADE - CORRESPONDE À LUZ NÃO VISÍVEL → RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (UV)
RADIAÇÃO INFRAVERMELHA (IR)

7

RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (UV)

A Radiação UV divide-se em 3 tipos:

UV-A

UV-B

UV-C

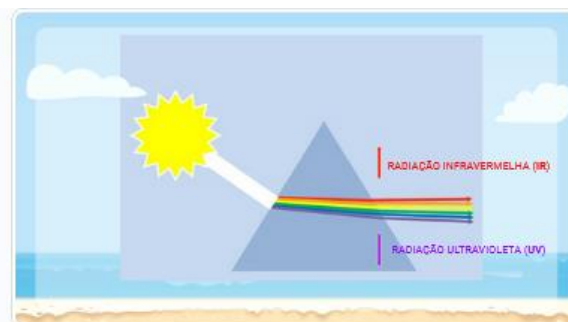
8

RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (UV)

- São cancerígenos para os seres humanos.
- Não têm relação com a temperatura.
- Podem atravessar as nuvens.
- Podem passar através dos tecidos.
- Refletem em superfícies refletoras como o metal, o betão, a água e a neve.

UV-C	UV-B	UV-A	LUZ VISÍVEL
100 - 280nm	280 - 320nm	320 - 400nm	400 - 700 nm
Quemadura UV de curta duração	Quemadura UV de curta duração	Envelhecimento da pele, irritação da pele	

9



10

RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA (UV)

UV-A

- Atingem camadas mais profundas da pele;
- Papel na formação de cancro da pele e no envelhecimento;
- Existem em maior quantidade do que os raios UVB.

UV-B

- Responsáveis pelas queimaduras e pelo bronze;
- Papel também na formação de cancro da pele - Melanomas.



11

2-3 000 000

Casos de Cancro da Pele no Mundo por Ano



12

E EM PORTUGAL?

13 000
Casos de Cancro da Pele por ano

250
Mortes por ano



13

MAIS VULNERÁVEIS

BEBÉS



IDOSOS



14

MAIS VULNERÁVEIS

DOENTES CRÓNICOS





ATIVIDADE NO EXTERIOR

15

ÍNDICE UV

Aprovado pela Organização Mundial da Saúde, o índice UV indica diariamente os níveis de radiação UV e quando são necessárias medidas de proteção solar.

1-2	3-5	6-7	8-10	11+
BAIXO	MODERADO	ALTO	MUITO ALTO	EXTREMO

Não precisa de proteção Precisa de proteção Precisa de proteção extra

16



17



18



19



20



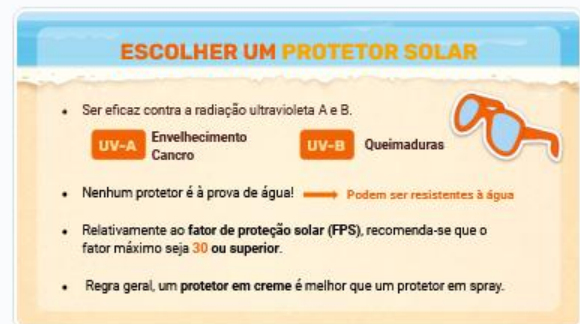
21



22



23



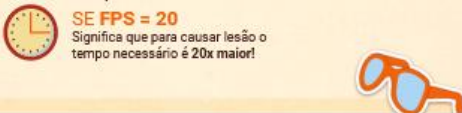
24

ESCOLHER UM PROTETOR SOLAR

O QUE SIGNIFICA O FPS?

FPS é a descrição de quanto tempo pode ficar ao sol sem sofrer nenhuma queimadura solar.

Exemplo:
SE FPS = 20
 Significa que para causar lesão o tempo necessário é 20x maior!



25

COMO APLICAR

- Aplique o produto antes da exposição solar para garantir proteção desde o primeiro minuto.
- Uma aplicação equivale a 2 a 3 colheres de sopa (para adultos).
- Só na cara, deve ser aplicado o equivalente ao comprimento de um dedo.
- Volte a aplicar:
 - a cada 2 horas
 - após o banho
 - depois de transpirar
 - depois de se limpar com uma toalha.



26

ZONAS SENSÍVEIS



ORELHAS

PALPEBRAS

PESCOÇO E PEITO

LÁBIOS E NARIZ

27

WHY DO WE HAVE TO WEAR SUNSCREEN?



28

OBRIGADO!



29

MAIS INFORMAÇÕES



<https://www.sns24.gov.pt/guia/proteja-se-contraco-calor/>

30

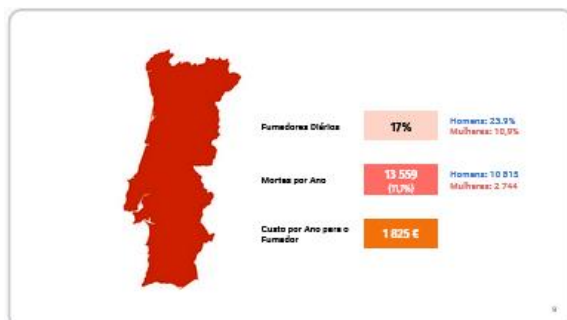
escolas



3



8



9

EFEITOS DO TABACO

10

DOENÇA CORONÁRIA

30 a 40% de todas as mortes relacionadas com o tabagismo.

> 200% maior risco de enfarte do miocárdio é ao fumar < 1 maço por dia.

Risco de mortalidade cardiovascular é > 50% ao longo de um período de 35 anos.

Arterias Coronárias

11

CANCRO DO PULMÃO

15 a 20% das mortes relacionadas com o tabagismo.

O tabagismo é a causa mais comum de cancro de pulmão na Europa e na América do Norte.

Responsável por mais de 87% das mortes por cancro do pulmão.

O tecido pulmonar é diretamente exposto aos carcinógenos inalados.

Tracheia
Pulmão
Cancro

12

DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÓNICA (DPOC)

20% das mortes relacionadas com o tabagismo.

O tabaco é a causa mais comum.

61% de todas as mortes por doença pulmonar.

O tabagismo prejudica os mecanismos de defesa local das vias respiratórias e tende a acelerar o declínio da função pulmonar.

A tosse e a dispneia aos esforços são comuns.

Tracheia
Bronchio

13

OUTROS EFEITOS ADVERSOS

- INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS
- ASMA
- CATARATA
- OSTEOPOROSE
- INFERTILIDADE
- DISFUNÇÃO ERÉTIL
- MENOPAUSA PRECOCE
- PERIODONTITE
- DOENÇA VASCULAR
- TUBERCULOSE
- DIABETE
- ARTRITE REUMATOIDE
- OUTROS CANCROS
- CARIE
- MAU HÁLITO
- ...

14

COMO DEIXAR DE FUMAR

15

QUERO DEIXAR DE FUMAR. O QUE FAZER?

Fale com o seu:

Avaliação da dependência nicotínica e orientações de como seguir com o tratamento.

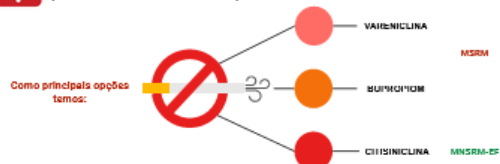
Também o ajudará a preparar-se com um conjunto de medidas para os dias mais difíceis após deixar de fumar.

16

MEDICAÇÃO PARA DEIXAR DE FUMAR



Falar sempre com o seu médico que, face à sua condição e histórico de saúde, o poderá mediar da forma mais adequada!



QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS DE DEIXAR DE FUMAR?

QUAIS SÃO OS BENEFÍCIOS DE PARAR DE FUMAR?

Parar de fumar tem benefícios imediatos, a médio e a longo prazo, não só para a pessoa, como para quem convive com ela!

- Redução do risco de cancro (pulmão e outros);
- Redução do risco de doença cardíaca, acidente vascular cerebral e de doença vascular periférica;
- Redução dos sintomas respiratórios (tosse, pleirra e falta de ar);
- Redução do risco de desenvolvimento de algumas doenças pulmonares, como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC);
- Redução do risco de infertilidade.

20 MINUTOS

Pressão arterial e a frequência cardíaca voltam ao normal.

12 HORAS

Os níveis de monóxido de carbono no sangue voltam ao normal.

2 SEMANAS A 3 MESES

Começa a respirar melhor, mais energia, a circulação sanguínea melhora, o risco de enfarte do miocárdio diminui, o olfato e o paladar melhoram e os doentes diabéticos passam a controlar melhor a sua doença.

1 A 9 MESES

Aumento gradual do bem-estar geral, acompanhado de mais vitalidade, a tosse e a falta de ar diminuem e a respiração torna-se mais fácil!

1 ANO

Risco de ataque cardíaco diminui para cerca de metade do observado nas pessoas que continuam a fumar.

2 A 5 ANOS

Risco de acidente vascular cerebral diminui, o risco de cancro da boca, da garganta, do esófago e da bexiga reduz-se para metade, decorridos 5 anos.

APÓS 10 ANOS

50% menos risco de ter um cancro do pulmão do que as pessoas que continuam a fumar, o risco de cancro do pâncreas e do rim diminuem.

APÓS 15 ANOS

Risco de doença coronária é semelhante ao de uma pessoa não fumadora, do seu sexo e idade.

E NOS JOVENS?

O PRINCIPAL BENEFÍCIO? EVITAR DEPENDÊNCIA DO TABACO

- Mantém um adequado desenvolvimento pulmonar;
- Mantém a sua aptidão física, uma boa resistência e um bom desempenho desportivo;
- Reduzem o risco de queixas respiratórias e a gravidade de doenças respiratórias;
- No caso de sofrerem asma têm menos crises e controlam melhor a doença.



Os adolescentes que fumam apresentam uma maior probabilidade de consumir álcool e outras substâncias ilícitas!

PAREI. E AGORA?

Quando para de fumar é normal surgir:

- Sentimento de tristeza;
- Insônia;
- Irritabilidade;
- Dificuldade de concentração, inquietação, nervosismo diminuição da frequência cardíaca sensação de fome;
- Desejo de fumar.



Para a maioria das pessoas, os piores sintomas duram apenas alguns dias ou algumas semanas, mas o desejo de um cigarro pode durar mais tempo.



A falta de tabaco e os sintomas de abstinência não são perigosos para a saúde!

25

25

AJUDAS



Fazer um Plano



Frutas e Vegetais



Pedir Ajuda



Pastilha-Elástica



Fazer Exercício



Rejeitar Fumar



Evitar Alcool



Juntar Dinheiro

26

26

OS “NOVOS” TABACOS

27

27



VS



28

28

CIGARROS ELETRÔNICOS

Substância ativa é a nicotina líquida.

Cigarros eletrônicos e vaporizadores foram inicialmente desenvolvidos para ajudar as pessoas a parar de fumar → fornecem nicotina sem os restantes efeitos do tabaco tradicional.

Não resolve o vício da nicotina!

Ingredientes:

- Água
- Nicotina Líquida
- Propilenoglicol ou Ilíquido à base de glicerina vegetal
- Aromatizantes
- Vestígios de metais



29

29

COMPLICAÇÕES VAPORIZAÇÃO

As potenciais complicações incluem:

- Uso de nicotina por não fumantes, levando à dependência de nicotina;
- Complicações pulmonares;
- Mau desenvolvimento cerebral;
- Problemas cardíacos.



Substâncias no vapor podem levar à lesão pulmonar grave!

30

30

TABACO AQUECIDO

Tabaco é aquecido, não queimado.

Alternativa sem fumo para quem quer fumar tabaco.

São dispositivos eletrônicos.

Não existe evidência que demonstre que estes produtos sejam menos prejudiciais do que os cigarros tradicionais!

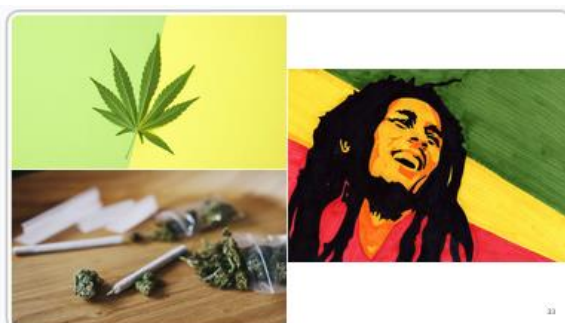
Encontrados mais de 20 químicos prejudiciais em produtos de tabaco aquecido em quantidades superiores às dos presentes no fumo dos cigarros tradicionais (e outros novos).

31

31

CANABINÓIDES

32



33



34

CANABINÓIDES

Grupo de substâncias derivadas das três espécies de planta do género Cannabis:

- sativa
- indica
- ruderalis

SATIVA
 INDICA
 RUDERALIS

Os mais conhecidos são o tetrahidrocannabinol (THC) e o canabidiol (CBD)

CC1=C(C(CCC1)O)C2=CC(=CC=C2)CCC

Tetrahidrocannabinol (THC)

CC1=C(C(CCC1)O)C2=CC(=CC=C2)CCC

Canabidiol (CBD)

35

THC vs CBD

O THC é responsável pelos efeitos intoxicantes da cannabis.
O CBD **não tem** efeito intoxicante.

THC

- Apetite aumentado
- Tempo de reação reduzido
- Memória e coordenação debilitadas
- Estado mental alterado

↓

MÁXIMO LEGAL: 0,3%

CBD

- Humor
- Apetite
- Resposta imunitária
- Sono

↓

USO GENERALIZADO

36

CBD - USO MEDICINAL

POTENCIALMENTE:

TRANSTORNO BIPOLAR

DOR

ANSIEDADE

DOENÇA DE CROHN

DIABETES

PROBLEMAS DE SONO

ESCLEROSE MÚLTIPLA

CONVULSÕES

✓

→

COMPROVADO
POR ESTUDOS

37

CBD - EFEITOS COLATERAIS

Boca seca
Pressão arterial baixa
Diarreia
Diminuição do apetite
Alterações de humor
Tontura
Sonolência

- O CBD pode causar lesões hepáticas, sobretudo se não for usado sob supervisão médica.
- Doses altas de CBD podem piorar tremores e outros movimentos indesejáveis em pessoas com doença de Parkinson.
- Estudos apontam o CBD como possível causa para infertilidade masculina.

38

OBRIGADO!

39

MAIS INFORMAÇÕES:

SNS 24

<https://www.sns24.gov.pt/guia/deixar-de-fumar/>

808 24 24 24

40

Anexo V. Apresentação Portal RAM



Portal **RAM**

Notificação de Reações Adversas
a Medicamentos

André Sousa | Farmácia Filomena | FFUP

O **Portal RAM** é uma plataforma que permite a recolha de informação sobre suspeitas de reações adversas a medicamentos.

Criado pelo Infarmed

Existe desde 2017

Tem os seguintes objetivos:

- **apoiar** de forma mais eficiente o profissional de saúde ou o utente;
- permitir a utilização de **novas tecnologias**, como smartphones;
- aumentar a **eficiência** do processamento das notificações e melhorar o tratamento dos dados;
- acompanhar a evolução do **Eudravigilance**.

O Portal RAM é composto por 5 módulos



Os perfis de acesso às funcionalidades do Portal RAM estão associados ao facto de o utilizador ter efetuado ou não **login** no site do Infarmed

COM LOGIN

- Notificar reação
- Pesquisar notificação
- Aceder ao detalhe da notificação
- Guardar notificação
- Consultar informação de Farmacovigilância

SEM LOGIN

- Notificar reação
- Consultar informação de Farmacovigilância

.1 ENTRAR NO SITE DO INFARMED

<https://www.infarmed.pt/>



.2 PORTAL RAM

<https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam>

Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos

Bem-vindo ao Portal de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (PORTAL RAM) do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SNF).

Neste Portal pode notificar qualquer suspeita de reações adversas a medicamentos.

Um efeito indesejável é uma reação a um medicamento que não era esperada ou desejada. Qualquer medicamento pode causar reações adversas. As já conhecidas estão descritas no Resumo das Características do Medicamento / Folheto Informativo de cada medicamento.

O Portal RAM permite a inserção da reação adversa suspeita de forma fácil, acessível e rápida, sem intermediação de terceiros e a que pode aceder através de [link](#).



.2 PORTAL RAM



.2 PORTAL RAM



.2 PORTAL RAM

Este pop-up **Notificar Reação** permite escolher, seleccionando uma das imagens, o tipo de notificador com que pretende iniciar o processo de notificar uma reação: Utente ou Profissional de Saúde.

Nota: Este pop-up irá aparecer caso **não tenha o login** efetuado ou caso **tenha o login efetuado, seja a primeira vez** que esteja a notificar.

.3 REAÇÕES ADVERSAS

Se tiver ocorrido mais do que uma reação, poderá adicionar "Outra Reação".

Outra Reação

Reação Adversa ✕

Descrição da reação adversa*

Evolução*

Esta situação causou

Data de Início

DD/MM/AAAA

Data de Fim

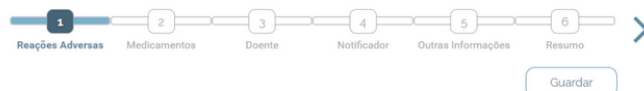
DD/MM/AAAA

Duração

Tratamento da reação adversa

Tem de ser adicionada pelo menos uma reação com os campos **Descrição da reação adversa** e **Evolução** preenchidos

.3 REAÇÕES ADVERSAS



Se tiver ocorrido mais do que uma reação, poderá adicionar "Outra Reação".

Outra Reação

Reação Adversa

Descrição da reação adversa*

Dores de cabeça

Evolução*

Em Recuperação

Esta situação causou

Outra: Situação que poderá necessitar de int -

Data de Início

09/01/2021

Data de Fim

23/10/2021

Duração

9

Mês(es)

Tratamento da reação adversa

Aspirina

.4 MEDICAMENTOS



De forma a facilitar o registo dos dados recomenda-se que durante o preenchimento do formulário tenha consigo a embalagem do medicamento suspeito. Preencha o medicamento que suspeite ter causado a reação. Se for mais do que um, adicione Outro Medicamento. Sempre que possível, preencha com o Nome Comercial e o máximo de informação que tiver disponível. Se a doente se encontrava grávida quando utilizou o medicamento p.f. consulte e preencha o campo "Outras informações".

Outro Medicamento

Medicamento

Medicamento*

Lote*

Posologia

Data de Início

DD/MM/AAAA

Data de Fim

DD/MM/AAAA

Via de Administração

Dosagem

Forma Farmacéutica

Ação Tomada

Para que usou o medicamento?

O ecrã Medicamentos permite inserir informação relacionada com o(s) medicamento(s) suspeitos de estarem relacionados com a reação.

Lote é obrigatório.

.4 MEDICAMENTOS

< 1 2 3 4 5 6 >

Reações Adversas Medicamentos Doente Notificador Outras Informações Resumo

Guardar

De forma a facilitar o registo dos dados recomenda-se que durante o preenchimento do formulário tenha consigo a embalagem do medicamento suspeito. Preencha o medicamento que suspeite ter causado a reação. Se for mais do que um, adicione Outro Medicamento. Sempre que possível, preencha com o Nome Comercial e o máximo de informação que tiver disponível. Se a doente se encontrava grávida quando utilizou o medicamento p.f. consulte e preencha o campo "Outras informações".

Outro Medicamento

Medicamento *

Medicamento*

Brufen Sem Apicarinibuprofeno, Suspensão oral, 40 mg/ml

Lote*

Descr. »

Posologia

3x ao dia

Data de Início

02/03/2021

Data de Fim

02/08/2021

Via de Administração

Oral (via)

Dosagem

40 mg/ml

Forma Farmacéutica

Comprimido sublingual

Ação Tomada

Dose Inalterada

Para que usou o medicamento?

Para diminuir as dores de cabeça

.5 DOENTE

< 1 2 3 4 5 6 >

Reações Adversas Medicamentos Doente Notificador Outras Informações Resumo

Guardar

Iniciais

Sexo

Data de Nascimento

DD/MM/AAAA

Idade à Data da reação adversa

Peso (kg)

Altura (cm)

O ecrã **Doente** permite inserir toda a informação relacionada com o doente. Neste ecrã deve ser preenchido pelo menos um dos seguintes campos: Iniciais, Sexo, Data de Nascimento ou Idade à Data da reação adversa.

.5 DOENTE

<

1

Reações Adversas

2

Medicamentos

3

Doente

4

Notificador

5

Outras Informações

6

Resumo

>

Guardar

Iniciais

JA

Sexo

Feminino

Data de Nascimento

10/06/1990



Idade à Data da reação adversa

30

Ano(s)

Peso (kg)

60,00

Altura (cm)

165

.6 NOTIFICADOR

<

1

Reações Adversas

2

Medicamentos

3

Doente

4

Notificador

5

Outras Informações

6

Resumo

>

Guardar

Nome Próprio*

Apelido(s)*

Email*

tu@g.com

Telefone/Telemóvel*

969999999

Morada de Residência

Concelho*

Código Postal

✓



Localidade

As reações adversas foram comunicadas a um Profissional de Saúde ?*

.6 NOTIFICADOR

Para preencher este ecrã tenha em conta as seguintes regras dos campos:

- **Código Postal** – Caso tenha inserido um código-postal válido (para tal, seleccionar o botão Validar (ícone “✓”)), os campos **Localidade** e **Concelho** serão preenchidos automaticamente com a informação correta;

Caso preencha o campo **As reações adversas foram comunicadas a um Profissional de Saúde?** com a opção **Sim**, o campo **O Profissional de Saúde contactado também comunicou ao INFARMED as reações adversas observadas?** estará visível;

Caso preencha o campo **O Profissional de Saúde contactado também comunicou ao INFARMED as reações adversas observadas?** Com a opção **SIM**, o campo **Autoriza que o Profissional de Saúde seja contactado?** estará visível.

.6 NOTIFICADOR

< 1 2 3 4 5 6 >

Reações Adversas Medicamentos Doente **Notificador** Outras Informações Resumo

Guardar

Nome Próprio*
Maria João

Apelido(s)*
Silva

Email*
lu@g.com

Telefone/Telemóvel*
969999999

Morada de Residência
Rua de Cima nº 8

Concelho*
Lisboa

Código Postal
1800-233 ✓ ⓘ

Localidade
Lisboa

O código postal inserido está completo e correto.

As reações adversas foram comunicadas a um Profissional de Saúde ?*

Sim

O Profissional de Saúde contactado também comunicou ao INFARMED as reações adversas observadas ?*

Sim

Autoriza que o Profissional de Saúde seja contactado ?*

Sim

.6 OUTRAS INFORMAÇÕES

The screenshot shows the 'Outras Informações' step of a 6-step process. The steps are: 1. Reações Adversas, 2. Medicamentos, 3. Doente, 4. Notificador, 5. Outras Informações (current step), and 6. Resumo. A 'Guardar' (Save) button is at the top right. The form contains two input fields: 'Medicamento Concomitante' and 'Ocorreu Erro de Medicação?'. Below these is a text area for 'Preencha com outras informações relevantes, tais como:' followed by a list of bullet points: 'Doenças e alergias conhecidas;', 'Resultados de análises ou exames relacionados com a reação adversa;', 'Ocorrência ou não de reação adversa quando utilizou novamente o medicamento;', 'Se suspeita que a reação adversa resultou de utilização conjunta com outros medicamentos, produtos à base de plantas ou suplementos alimentares (para enagrecimento, para desportistas, vitaminas, etc.);', and 'Em situação de gravidez p.f. refira se a reação ocorreu no bebé, na mãe ou em ambos o tempo de gestação à data da toma, outros medicamentos usados durante a gravidez, após o parto p.f. refira também o tempo de gestação e informações do bebé, como peso, índice APGAR e eventuais problemas detetados.' Below the text area is an 'Adicionar documento' (Add document) button.

.7 RESUMO

The screenshot shows the 'Resumo' step of a 6-step process. The steps are: 1. Reações Adversas, 2. Medicamentos, 3. Doente, 4. Notificador, 5. Outras Informações, and 6. Resumo (current step). 'Guardar' (Save) and 'Submeter' (Submit) buttons are at the top right. A box titled 'Tratamento de Informação e Confidencialidade dos Dados' contains an 'Aviso' (Notice) text: 'Para poder notificar uma reação adversa, é necessário fornecer alguns dados pessoais para que seja possível contactá-lo, caso haja necessidade de esclarecimentos adicionais relativamente à mesma. As informações fornecidas serão mantidas seguras e confidenciais, e não serão partilhadas com entidades externas ao Sistema Nacional de Farmacovigilância. Os dados pessoais podem ser consultados e alterados pelo próprio notificador que se tenha registado ou podem ser objeto de pedido de alteração se o notificador não se encontrar registado, no caso de estarem incorretos ou desatualizados.' Below the text is a checkbox: 'Confirmando que li e compreendi o texto em cima'. To the left of the main content is a vertical list of steps with corresponding colored bars: 'Reações Adversas', 'Medicamentos', 'Doente', 'Notificador', and 'Outras Informações'.

O ecrã **Resumo** deverá permitir ao utilizador visualizar toda a informação inserida até ao momento.

Neste ecrã, existe uma **área Tratamento de Informação e Confidencialidade dos Dados** em que terá de confirmar que leu e compreendeu o texto que é visível nesta área.

Que confirmação receberá quando submeter um caso de RAM?

O notificador recebe um email automático do Portal RAM que contém, para além do **nº de registo do caso, um anexo com um resumo dos dados inseridos.**

Após a avaliação pelo Infarmed, se o caso tiver **critério de gravidade**, receberá também um email com o resultado da imputação de causalidade e outras informações eventuais decorrentes da avaliação do caso.

Qual a informação necessária para inserir um caso no Portal RAM?

Para o caso ser considerado **válido** é necessário apenas inserir a **reação adversa**, o **medicamento** que suspeita tê-la causado, o **doente** que a sofreu e o **notificador** que a vai comunicar.



5 MINUTOS



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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