



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bárbara Francisca Figueiredo Torres

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

Relatório de Estágio Curricular

Bárbara Francisca Figueiredo Torres

IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico)
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico di Sant'Orsola

23 de Janeiro de 2023 a 23 de Abril de 2023



Farmácia Oliveira

1 de Maio de 2023 a 31 de Julho de 2023



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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Doutora Silvia Restuccia

Monitor Farmácia Comunitária: Doutora Bárbara Loureiro

Setembro de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 27 de Setembro de 2023

Bárbara Francisca Figueiredo Torres

Resumo

O presente relatório de estágio é parte integrante do estágio curricular inerente ao plano de estudos do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Após uma jornada de 5 anos, o estágio curricular é o período sobre o qual são aplicados os conhecimentos adquiridos numa realidade voltada para o contexto ocupacional.

O meu estágio curricular iniciou a 23 de Janeiro de 2023 com 3 meses de estágio ao abrigo do programa Erasmus+ onde cumpri com a parte integrante de farmácia hospitalar no *Policlinico di Sant'Orsola*, em Bolonha, Itália. Foram 3 meses de muitos ganhos a nível profissional e pessoal.

Como segunda parte integrante do plano do estágio curricular, realizei o meu estágio em farmácia comunitária na Farmácia Oliveira, em Barcelos, de 1 de Maio de 2023 a 31 de Julho de 2023. Durante estes 3 meses tive contacto com o atendimento ao público e aconselhamento farmacêutico, que são o íntimo da farmácia comunitária. Foi principalmente através do aconselhamento farmacêutico que me senti mais desafiada a pôr em prática conhecimentos anteriormente adquiridos no decorrer do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

O relatório está dividido essencialmente em duas partes distintas. Na primeira é feita a contextualização das duas componentes de estágio, com cronogramas explicativos das atividades desenvolvidas. Destacam-se várias atividades: “Galenic Laboratory – Preparation of a Galenic Magistral Medicine of different doses of Aspirinetta® 100 mg”, nas quais se incluem também várias apresentações: “Pharmacoeconomics and patient perspective in the use of medication for the treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's disease”, “Presentation “Selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)” e “Presentation “Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) and Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD)” em contexto hospitalar. As atividades “Preparação de um medicamento manipulado (MM) – Pó antitranspirante de pó de talco, ácido bórico e ácido salicílico”, “Participação no rastreio do olho seco” e “Preparação Individualizada de Medicação (PIM)” distinguem-se em contexto da vertente comunitária, como exemplos de desafios diários que requerem intervenção farmacêutica. A segunda destina-se aos temas de desenvolvimento que, neste presente relatório, se intitulam por “Doenças Sexualmente Transmissíveis: Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), as problemáticas associadas e o papel do farmacêutico comunitário” e “Polimedicação, adesão à terapêutica e diminuição de comorbilidades – a estratégia *single-pill*”. Os temas abordam temáticas atuais e que me suscitaram alerta no contexto ocupacional em farmácia comunitária. No primeiro tema são discriminadas as diferentes problemáticas associadas ao vírus HIV, bem como o papel do farmacêutico comunitário como um profissional de saúde crucial na prevenção da infeção por HIV. No segundo tema são descritos os problemas associados à polimedicação, a adesão à terapêutica nesta realidade e a estratégia *single-pill* como revolucionária na adesão à terapêutica e diminuição de comorbilidades.

Agradecimentos

À FFUP pelas bases que me deu e pela profissional que me irá permitir ser futuramente.

À minha orientadora, Professora Doutora Susana Casal, pela orientação meritosa que me prestou ao longo destes 6 meses.

Fundamentalmente agradecer aos meus pais que, acima de tudo, me permitem sonhar e voar em prol dos meus objetivos. Obrigada à minha Maria e ao meu Pedro que são os meus pilares.

À minha irmã, Cátia, que também merece ser citada. Obrigada por seres minha irmã e, por vezes, queres ser minha segunda mãe. És também importante nesta minha jornada. Obrigada, também por me motivares a voar. Mas aproveita, só te agradeço desta vez.

À minha avó Lina que, com 86 anos, tenta dar-me conselhos para a vida. Lina, obrigada!

Ao Paulinho, que apesar de chato, sempre me ajudou. Fazes, também, parte desta jornada e, por isso, obrigada!

Ao meu namorado, Nando, obrigada por me aturares e seres sensato nos teus conselhos. Obrigada por estares presente nesta jornada!

Ao meu Joli, Duque e Balu que, apesar de serem meus animais domésticos, não praticarem a fala e nunca entenderem este agradecimento, são o meu conforto.

Aos meus amigos na generalidade, obrigada por também por terem estado presentes nalgum momento em que me chatee com esta jornada. Foi com o vosso apoio que aqui cheguei.

A toda a equipa da Farmácia Oliveira. À Dr.^a Bárbara Loureiro, em particular por ser minha monitora, por me ter ajudado em todos os desafios que me eram impostos e pelo excelente percurso que me permitiu ter enquanto estagiária e como parte integrante da Farmácia Oliveira. À técnica Patrícia por todo o auxílio durante o estágio e pelo excelente conhecimento. À Dra. Cristina, Dra. Paula, Dr. José, Dra. Jéssica e à Dra. Catarina por serem excelentes profissionais e me terem esclarecido muitas dúvidas quando necessitei.

For everyone I had the opportunity to know in Bologna, I really enjoyed the journey with you all.

Special thanks to Doctor Silvia, my tutor in Sant'Orsola hospital, who gave me the opportunity to experience important practices in order to improve my internship.

A special thanks also to Lorenzo Fiorino. Thanks to your support, your help not just in internship things related, but also correcting me the Italian mistakes. Now, I am a bit Italian because of you!

To Sant'Orsola trainees, Martina, Matilda and Iden, you were special friends. Thank you for your support!

Índice

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de figuras.....	ix
Índice de tabelas.....	iii
Lista de abreviaturas	iv
Parte I	1
SECCTION A: Hospital Pharmacy.....	1
1. Curricular internship contextualization.....	1
2. Timeline of activities and their explanation.....	2
3. Activities developed.....	4
3.1. Activity 1: Preparation of a Galenic Magistral Medicine of different doses of Aspirinetta® 100 mg.....	4
3.2. Presentation “Pharmacoeconomics and patient perspective in the use of medication for the treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's disease”	6
3.3. Presentation “Selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)”	8
3.4. Presentation “Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) and Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD)”	10
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária	13
1. Contextualização do estágio curricular	13
2. Cronograma explicativo do estágio curricular	14
3. Atividades desenvolvidas.....	16
3.1. Preparação de um MM – Pó antitranspirante de pó de talco, ácido bórico e ácido salicílico	16
3.2. Participação no rastreio do olho seco.....	17
3.3. Preparação Individualizada de Medicação (PIM).....	19
Parte II.....	21
Temas de desenvolvimento.....	21
Tema 1: Doenças sexualmente transmissíveis: Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), problemáticas associadas e o papel do farmacêutico comunitário.....	21
1.1. Introdução	21
1.2. Replicação viral do HIV	22
1.3. Mutabilidade do HIV	22

1.4.	Barreiras à prevenção da transmissão: estigma, violência e ideias culturais e políticas..	23
1.5.	A migração como uma questão de Saúde Pública: a vulnerabilidade para a transmissão do HIV.....	23
1.6.	A realidade em Portugal.....	24
1.6.1.	Novos casos de HIV em Portugal	24
1.6.2.	O desuso do preservativo	25
1.7.	Terapêutica Antirretroviral (TAR).....	25
1.8.	Resistência à Terapêutica.....	26
1.9.	Efeitos secundários, toxicidade e a adesão à TAR.....	26
2.	Farmácia Comunitária: a importância dos farmacêuticos comunitários na prevenção da infeção por HIV	27
3.	Conclusão e perspetivas futuras.....	28
	Tema 2: Polimedicação, adesão à terapêutica e diminuição de comorbilidades – a estratégia <i>single-pill</i>	29
1.	Polimedicação: a atualidade desta problemática entre os mais morbos e idosos.....	29
1.1.	Polimedicação e suas consequências	30
1.1.1.	Interações medicamentosas e reações adversas em doentes polimedicados	30
1.1.2.	Interação doença-fármaco e fármacos prescritos inapropriadamente	31
2.	Adesão à terapêutica	32
3.	A estratégia <i>single-pill</i> na simplificação do regime terapêutico, na adesão à terapêutica e na diminuição de comorbilidades	33
3.1.	As vantagens da estratégia <i>single-pill</i> em doenças cardiovasculares e com estas relacionadas.....	33
3.2.	Formas farmacêuticas mais convenientes para compilar as diferentes substâncias ativas	35
4.	Conclusão e perspetivas futuras	36
	Conclusão global.....	37
	Bibliografia	38
	Anexos	46

Índice de anexos

Annex 1 - Doctor' request for galenic preparation of different doses of acetylsalicylic acid for an allergic test.....	51
Annex 2 – PowerPoint presentation “Pharmacoeconomics and patient perspective in the use of medication for the treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's disease”	52
Annex 3 – PowerPoint presentation “Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)”.....	64
Annex 4 – PowerPoint Presentation “Hematopoietic Cell Transplantation and Acute Graft-Versus-Host Disease”.....	77
Anexo 5 – Folheto elaborado no âmbito do rastreio do olho seco realizado na FO com tópicos importantes no esclarecimento desta patologia.....	96
Anexo 6 – Flyer realizado no âmbito de um rastreio às Doenças Sexualmente Transmissíveis, nas quais se inclui a temática do HIV, com esclarecimentos da transmissão do vírus e alerta para o incremento de novos casos.....	97

Índice de figuras

Figura 1 - Casos de infecção por HIV de 2012 a 2021 em Portugal incrementados relativamente à União Europeia. Adaptado de (72)	29
Figura 2 - Prevalência da polimedicação em tendência crescente até 2015 em vários países desenvolvidos. Adaptado de (91).....	34
Figura 3 - Diminuição da pressão arterial após 12 semanas e 52 semanas, tendo em conta 4 diferentes regimes terapêuticos. Adaptado de (108)	39

Índice de tabelas

<i>Table 1 – Timeline of departments experienced during the internship.....</i>	<i>6</i>
<i>Table 2 – Relevant activities developed during the internship in the different departments.....</i>	<i>6</i>
<i>Tabela 3 – Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabela 4 – Fármacos utilizados na elaboração da PIM e suas indicações terapêuticas.....</i>	<i>24</i>

Lista de abreviaturas

CD – Crohn’s Disease
CIHD - Chronic Ischemic Heart Disease
COX-1- Cyclooxygenase-1
DoR – Duration of Response
FO – Farmácia Oliveira
GVHD – Graft-*Versus*-Host Disease
HCT – Hematopoietic Cell Transplantation
HIV – Human Immunodeficiency Virus
IBD – Inflammatory Bowel Disease
IDS – Investigation Drugs Service
MM - Medicamento Manipulado
NGS – Next-Generation Sequencing
NSAIDS - Anti-Inflammatory Drugs
NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer
PEP – Profilaxia pós-exposição
PFS – Progression-Free Survival
PIM - Preparação Individualizada da Medicação
PrEP – Profilaxia pré-exposição
QALYs – Quality-Adjusted Life Years
TAR – Terapêutica antiretroviral
UC – Ulcerative Colitis

Parte I

SECTION A: Hospital Pharmacy

1. Curricular internship contextualization

My hospital internship took place abroad in an Erasmus+ Traineeship Program at *IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico) Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna Policlinico di Sant'Orsola*, in Bologna, Italy. The hospital complex is constituted by 27 pavilions, over a length of 1.8 km and it is capable to provide a high-quality care in several pathologies, and notably, Sant'Orsola Policlinic is renowned nationally and internationally by that.

Bologna is a city located in Emilia-Romagna region and Sant'Orsola Policlinic offers the regional health service in the Emilia-Romagna region. The hospital complex is organized in diverse departments. The Clinical Pharmacy labors its functions in 3 pavilions – pavilions 1, 9 and 19 – of the Policlinic and they all develop outpatient pharmacy functions. In pavilion 1 is possible to find infectious diseases medications delivery. In Oncology Ambulatory Pharmacy – pavilion 19 - is mostly possible to find a delivery service of oncological medications and some medications that are also delivered in pavilion 9. In pavilion 9 I had the opportunity to follow all general pharmacy delivery procedure, which includes several medications among ones that could be sell in community pharmacy and could be delivered in the hospital for the first treatment cycle, for patients who were submitted to a hospital intervention/consultation.

Besides that, this hospital is allowed by *Agenzia Italiana del Farmaco, AIFA*, to execute clinical trials in different phases (Ia, Ib, II, III and IV) with several oncological medicines.

In the beginning of oncological chain in this complex, Investigational Drug Service (IDS) department is a highly relevant and critical service which manage *sperimentale* and *compassionevole* medications. It is crucial to receive, confirm, register relevant data, store medicines in established conditions and manage different studies that the hospital has in practice. Compounding Laboratory is an imperative service, where antitumoral medicines require a preparation. Galenic department involves the confection of several pharmaceutical preparations, which follow a detailed protocol to be prepared with quality.

The Policlinic is associated with University of Bologna (UNIBO), that gave me the opportunity of having a solid and high-quality experience as a trainee student in order to complete the stipulated internship program. As part of this Erasmus internship, Bologna hosted me from the 23rd of January to the 23rd of April.

In the hospital complex is possible to find 30 pharmacists, who provide excellent work in the different hospital valences and departments. During this practice, Doctor Silvia Restuccia was the person responsible for supervising, guiding, and coordinating the progress of my internship in the exercise of the most diverse activities that I was able to develop.

2. Timeline of activities and their explanation

In my hospital internship was possible to participate in different activities in several departments. It was also my duty prepare some presentations in order to improve my internship journey, as it is mentioned below in tables 1 and 2.

Table 1: Timeline of departments experienced during the internship.

Period	Department
23 rd of January - 17 th of February	Galenic and Compounding Laboratories
20 th of February - 24 th of March	Oncology Ambulatory Pharmacy
27 th of March - 31 st of March	Investigational Drug Service (IDS)
3 rd of April – 7 th of April	General Distribution
11 th of April – 21 st of April	Investigational Drug Service (IDS)

Table 2: Relevant activities developed during the internship in the different departments.

Day/Period	Activity
21 st of February	Janssen presentation “Treatment evolution of Chronic Lymphocytic Leukemia in the era of Ibrutinib”
2 nd of February - 20 th march	Performance of a presentation “Pharmacoeconomics and the benefits for patients using medication for Ulcerative Colitis and Crohn's disease treatments”
24 th of February - 7 th of March	Performance of a presentation “Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC)”
10 th of March - 4 th of April	Performance of a presentation “Hematopoietic Cell Transplantation and Acute Graft- <i>Versus</i> -Host Disease”

My internship was divided into three departments located mostly in pavilion 19. It began in Galenic and Compounding Laboratories, followed by Oncology Ambulatory Pharmacy and then, it had finished in Investigational Drug Service (IDS). I had experienced one week in pavilion 9, which is general distribution related (table 1).

In the first month I was in Galenic and Compounding Laboratories. I had the opportunity to experience how galenic preparations are made, the conditions that must be assured and all procedures to secure the preparation quality. Technicians execute and register all information about magistral and officinal preparations in order to make a virtuous tracking of the preparation whether the quality, security and efficacy is not performed. Technicians execute these preparations in conditions established, generally following *Farmacopea Ufficiale della Repubblica Italiana* and, in a minor part, the *Prontuario Farmaceutico Nazionale*. In Compounding Laboratory there is a specific laboratory where the antitubercular medicines are strictly prepared in special conditions since these preparations must be sterile. To ensure that, technicians prepare the medication in completely aseptic conditions, using particular uniforms. In this laboratory, pharmacists are responsible for managing on-label, off-label 648, clinical trials, *sperimentale* and *compassionevole* medications. Once Good Manufacturing Practices are guaranteed, the manipulation and final product satisfy the necessary quality requirements and pharmacists have the role of confirming all information about the preparations before they leave in distribution, thus fulfilling one more professional supervision require. *AIFA* regulates the marketing, producing, distribution, use and all relevant information regarding medications. Furthermore, *AIFA* is ruled by the Ministry of Health and Ministry of Economy.

Then, until final of March, I was in Oncology Ambulatory Pharmacy where I experienced the dispensation of oncological medications. In this department was also possible to dispense other medications to control secondary effects of oncological medicines and adjuvants of oncological treatment. With the aim of controlling, monitoring, and directing the oncological medication, that are considered expensive, there is an *AIFA* request - *registro de eleggibilità* - that allows the delivery of the medication with no cost to the patient. It is also possible to find the *off-label 648* medicines, this is, some medicines that are not approved for the present pathology but there is scientific support that allows the prescription of that medication and the payment by National Health Service. Additionally, the medicines belonging to *Fachia C Non Negoziato (CNN)* are present in this service, and it is a particular situation where *AIFA* hadn't negotiated the price with the industry, but the industry proposed a lower price to the hospital and with that, *AIFA* approves the payment by National Health Service for specific patients.

In the first week of April, I was proposed to be in pavilion 9, where dispensation is more diverse. I learnt how pharmacists work there, providing healthcare dispensing various medications. Talking about the dispensation in ambulatories 9 and 19 is important to notice that when a patient is submitted to a hospital intervention is possible for her/him to receive the medication with the doctor's prescription for the first treatment cycle, including medicines that are also present in community pharmacy. They are classified as belonging to the class A. Medicines which are exclusive of picking up in the hospital are classified as class H, which is the

case of oncological medicines in pavilion 19. Both class A and class H are paid by the National Health Service.

From 27th of March to 31st of March and the last weeks in Sant'Orsola Policlinic I had the opportunity to be in IDS. IDS is a fundamental sector in pavilion 19, regarding managing, receiving, and transferring *sperimentale* and *compassionevole* medications. Here all *sperimentale* and *compassionevole* studies are monitored. Using Log80 *software* and the proper IDS program, is possible to register all information of medications that arrive in this department, with the view of track and save all data to secure that medications are in the hospital, and they are in conditions to be used correctly. Individuals from pharmaceutical industries come to the hospital and control all medication procedure. AIFA and entities from EMA and FDA also audit the pharmaceutical departments with the purpose of controlling and managing if the hospital has conditions and can host the medication preparation, as well as if it is an institution cohesive enough to continue with *sperimentale* studies and the use of *compassionevole* medicines.

In the middle of my work in these different departments it was proposed to me to elaborate three presentations, that were mightily formative and enriching for me and for my presentation audience. Furthermore, I had the opportunity to assist to a Janssen meeting: “Treatment evolution of Chronic Lymphocytic Leukemia in the era of Ibrutinib”, being Ibrutinib an oncological medicine very dispensed in oncology ambulatory pharmacy in pavilion 19 (table 2).

3. Activities developed

3.1. Activity 1: Preparation of a Galenic Magistral Medicine of different doses of Aspirinetta® 100 mg

In the department of galenic pharmacy, we can find three main laboratories that I had the opportunity to know. All technicians are health professionals who professionally can execute all preparations that doctor requests. Together with technicians I experienced how galenic preparations are executed and I was able to participate actively with them preparing some galenic preparations. The foundation of galenic pharmacy is based on the execution of preparations that are not commercialized, being not sterile, and they are necessary at a specific time with the purpose of treating a pathology clarified by the doctor.

Here, I had the opportunity to follow and actively participate in the galenic preparation of several sachets with different doses (10 mg, 25 mg, 65 mg, and 100 mg) of acetylsalicylic acid (Aspirinetta®) 100 mg, required by the doctor (Annex 1). To carry out the preparation, there is a worksheet that these professionals have access to, called *Foglio di Lavoro*, which is generated by a *software* present in this service. When the preparation is finished and is already in the correct container, the technician has the function of filling out the galenic preparation sheet, where it is possible to find all the information about the preparations. The preparation of several sachets with

different doses (10 mg, 25 mg, 65 mg and 100 mg) of acetylsalicylic acid (Aspirinetta®) 100 mg was made with the aim of making a drug tolerance/allergic test. The patient is submitted to this type of assay to understand at which dose the patient is allergic to, in order to the doctor understand which dose is suitable or whether it is reasonable to prescribe another therapy to manage the present pathology. Therefore, technicians have no access to patient pathology and the patient doesn't know that will be submitted to this tolerance test.

In order to establish the goal of the galenic magistral preparation of different doses of Aspirinetta®, and to understand which patients are susceptible to be submitted to this test, I made a research on *PubMed*® about this theme in order to contextualize the activity.

Acetylsalicylic Acid is the active substance of Aspirinetta® and in literature the term used more is “aspirin”. Aspirin is largely used to treat patients with chronic ischemic heart disease (CIHD), coronary syndrome (ACS), prevention of cerebrovascular diseases and treatment of some chronic rheumatic diseases. It has the capacity to inhibit platelet aggregation by inhibiting the activity of cyclooxygenase-1 (COX-1) and, as a result, there is a decrease of protective prostaglandin E2 produce. (1) DHRs are strictly related with the COX-1 inhibition and the consequent pathways. Taking it into account, aspirin intolerance can be manifested by cutaneous reactions, with angioedema and urticaria manifestations and anaphylactoid reactions after few minutes of taking aspirin. However, anaphylactoid reactions cannot be described as anaphylactic reactions because there are no IgE mediators during the hypersensitive response. (2)

There are many protocols to proceed with the aspirin hypersensitivity test that are very well established. Considering that the doctor request 10 mg, 25 mg, 65 mg and 100 mg to understand at which range of doses the patients are really allergic to, it is possible to realize that the patients in question have cardiovascular or musculoskeletal pathologies, because the doses 75 mg up to 100 mg are used in these diseases. (3)

Whether a patient is intolerant to aspirin, there are alternatives, which include the use of antiplatelet agents, such as clopidogrel, prasugrel and ticagrelor. Nevertheless, and if the patient can tolerate a low dose of aspirin, dual therapy with aspirin and P2Y12 receptor blocker, such as clopidogrel, should be considered in order to prevent thrombosis after percutaneous coronary intervention (PCI). Normally, patients with chronic ischemic heart diseases with history of aspirin or anti-inflammatory drugs (NSAIDS) hypersensitivity reactions, which there was involved an anaphylactic reaction should be submitted to aspirin desensitization. However, patients with a history of severe anaphylaxis for these medications are not recommended to subordinate to that for safety and because it is likely to be a register of this reaction. Patients with acute coronary syndrome which have unclear history of aspirin reactions/hypersensitivity, independently the dose and the kind of medication (aspirin or NSAIDS), should also be submitted to this test. (4)

3.2. Presentation “Pharmacoeconomics and patient perspective in the use of medication for the treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's disease”

During my internship and in the middle of the several activities I was professionally able to execute, Doctor Silvia Restuccia proposed to me to prepare a presentation about the article “*Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab*” (Annex 2). Besides that, it also involved scientific research on PubMed® in order to confront the information with other studies and achieve at a reasoned and sustained conclusion. Beyond that, quality of life and the benefit for patients was considered in my research once it should exist a balance between the therapy costs and the advantages for patients.

Inflammatory Bowel Disease (IBD) is divided into two different diseases that have in common an inflammatory mechanism: Ulcerative Colitis (UC) and Crohn's Disease (CD). IBD has been explicated considering several factors - immune response, environment, genetics, and microbiome - that are interlinked. Immune response implicates an unbalance of pro-inflammatory and anti-inflammatory pathways, that in conjunction with smoking habits, gastroenteritis, abuse in the use of antibiotics (especially since childhood) and diet, can lead to an imbalance on microbiome and developing an inflammatory environment. However, the genetic foundation is the most scientifically supported and the one that best explains the development of UC and CD. Furthermore, it is established that breastfeeding and good basic hygiene habits are protective factors. (5)

Adalimumab and Golimumab are administrated subcutaneously while Infliximab and Vedolizumab are administrated intravenously. It is reasonable to introduce anti-TNF therapies (Adalimumab, Golimumab and Infliximab) in moderate-to-severe UC and they can be used in CD when the patient is resistant to corticosteroid therapy. Vedolizumab is administrated to induce and maintain the CD and UC remission in moderate-to-severe conditions. Furthermore, Infliximab and Vedolizumab imply the patient's presence in the hospital for the administration, but Adalimumab and Golimumab don't imply this effort. (6)

Regarding the study, it evaluated the pharmacoeconomic impact of Vedolizumab introduction in UC and CD and it was compared with traditional therapy. In order to organize the study, authors decided to elaborate an activity-based costing (ABC), which involves the costs measurement of a product/service independently but associated with the activities implied, considering that there are three therapy phases and expenses were divided also in three phases: induction (first six weeks of treatment), maintenance (one year, from end of induction to week fifty-two) and maintenance in successive years. Adalimumab and Golimumab shown that in terms of administration they take more time by professionals in induction phase because they are performed in hospital. In maintenance phase, these medications are administrated by patients (not in hospital), so there is

a time saving. Nevertheless, Vedolizumab and Infliximab take more time in administration in induction phase too. Highlighting Vedolizumab and Infliximab and measuring the time wasted by nurse and gastroenterologist, there is an apparent difference between Vedolizumab and Infliximab: ninety minutes and seventy minutes less to administrate Vedolizumab in UC and CD, respectively, which is important to notice. Pharmacists spend fifteen minutes for subcutaneous medicines – Adalimumab and Golimumab - and zero minutes for intravenous medicines – Infliximab and Vedolizumab. Considering the dose escalation to 10 mg/kg for Infliximab in case of loss of effectiveness of therapy, there are 65,71% and 58,62% saving of time, respectively in UC and CD for Vedolizumab once it is not established a dose escalation for this medication. Furthermore, and taking into account not just the time dedicated by the pharmacist, nurse and gastroenterologist with patients but also the resources used, the price of the molecule itself and the cost per minute per health professional, Vedolizumab was the medicine with a reasonable cost-effectiveness in this study. In induction and maintenance (first year and successive years) phases and in the first year of treatment without induction phase, Vedolizumab normally occupies a good position in terms of personnel costs related with the provision of therapies and it is always in advantage with Infliximab. Golimumab in induction phase is the one with less spending, in maintenance phase (first year and successive years) Adalimumab and Golimumab are less costly and in treatment without induction, Infliximab is less expensive, following Vedolizumab. Though, confronting this information with other hospital resources, such as the time spent by health professionals with patients, number of consultations and resources involved to manage the therapy administration, Vedolizumab shows that it is more advantageous, even it is an intravenous medication which implies the patient displacement to hospital. (6)

In order to confront the information and to obtain a plausible conclusion, I compiled the main conclusions about four different studies: “Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in United Kingdom”; “Benefit-Risk Assessment of Vedolizumab in the Treatment of Crohn’s Disease and Ulcerative Colitis”; Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis” and “Cost Effectiveness of Subcutaneous Vedolizumab for Maintenance Treatment of Ulcerative Colitis in Canada”. Wilson *et al.* (2017) measured the QALYs – Quality-Adjusted Life Years - for patients treated with Vedolizumab and they concluded that this medication is the one with more QALYs. Besides that, in this study, Vedolizumab was the medicine with less costs associated. (7) Measuring QALYs is a mold to assess the quality of life during survival years. (8) Battat *et al.* (2019) deduced that Vedolizumab was an excellent medicine inducing remission at week six and it is more effective in biologic-naïve patients. Besides that, it is not associated with a high infection risk. (9) Trigo-Vicente *et al.* (2018) despite the conclusion that Infliximab was the best option for naïve-patients, Vedolizumab was the best option to provide disease control during the maintenance therapy. (10) Fenu *et al.* (2022)

established that Vedolizumab is more cost-effective in anti-TNF naïve patients, and it has more QALYs and less costs in general. (11)

Despite subcutaneous medicines – Adalimumab and Golimumab – in general implies less resources for patient management by health professionals, comparing Infliximab and Vedolizumab, that are intravenous medicines, Vedolizumab implies less time spent by nurses and it is notable when present a high number of patients who require dose escalation. Being aware of that and depending on the institution and the expenses available to be done, Vedolizumab administration could be advantageous comparing with other available therapies in moderate-to-severe UC and CD. Furthermore, these cost-effectiveness studies are essential to support country authorities deciding which the therapeutic plan is better to implement. It is also important to notice that Infliximab requires dose escalation in 50% of patients and it has a higher cost and time spent. Comparing molecule costs and time spent by professionals, Vedolizumab has an inherent high cost, but it is the intravenous medication with less time spent. Introducing the QALYs/Patient's quality of life, Vedolizumab is the medication with higher total QALYs in the studies that I compiled, providing a better quality of life for patients, considering that CD and UC are chronic diseases.

3.3. Presentation “Selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)”

Considering the robust oncological department in Sant'Orsola Policlinic, there are various medications given to patients in order to treat oncological diseases and among the different departments oncological related, I spent one month in oncology ambulatory pharmacy. In this service I worked with pharmacists responding to the patient's needs, who arrived at the outpatient clinic with medical prescriptions prescribed by oncologists. It is important to notice that medicines classified as H class are just allowed to be dispensed in hospital facilities, such as the oncological medicines that exist in the service I was present. Furthermore, most oncological medicines must have AIFA approval to be dispensed. Here I was proposed to prepare a presentation, which theme was “Selpercatinib in RET fusion-positive non-small cell lung cancer (NSCLC)” (Annex 3). It was presented to several pharmacists and trainees.

In the middle of the outpatient routine, one of the pharmacists proposed to me research about Selpercatinib in the treatment of NSCLC, specifically in patients with RET fusion, a mutation not very common (1-2% of incidence). (12) NSCLC is the kind of lung cancer that occurs the most (85%). Comparing between Portugal and Italy, the incidence of lung cancer in 2020 was one of the highest, after breast, prostate and colorectum. Furthermore, in 2020 lung cancer was one of the cancers with the highest percentage of deaths. (13) Taking that into account, and in order to clarify the mutations present in an oncological disease, it has been developed new tools to research

different mutations with the purpose of guiding doctors prescribing a target therapy. This is, many people with NSCLC could have distinct mutations that could have a different therapy response. So, to target the therapy, it is necessary to study patient by patient, using genetic tools, such as Next-Generation Sequencing (NGS) to be aware of which medicine is better for who. (14,15,16) NGS is a genetic tool used frequently in Sant'Orsola Policlinic which allows genome study and could be applied in different scientific branches. RET proto-oncogene is a transmembrane receptor tyrosine kinase, and it works as a ternary complex which is autophosphorylated and coordinates different pathways that culminate in cell survival, proliferation, migration, and differentiation. When RET fusion occurs, this is, a mutation that encodes malignant cell growth, proliferation and survival with no control, an oncological disease begins to settle in. (17,18)

Selpercatinib was designed to inhibit selectively RET tyrosine kinase receptor and it is available in Italy, paid by government, in order to treat patients NSCLC disease with a RET mutation. In Italy platinum-based therapy and/or immunotherapy are described as the first-line therapies and Selpercatinib is a second-line therapy with promising results in patients with NSCLC and who have a RET mutation. (19, 20, 21) Besides that and considering the capacity of malignant cells migrating to other organs, it is established that there is a high probability of finding brain metastasis. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology stipulate that in advanced or metastatic disease, Selpercatinib, Pralsetinib and Cabozatinib are available to be used as first-line therapies or subsequent therapies, being Selpercatinib and Pralsetinib the main elected as first-line therapy, as the systemic regimens, such as platinum-based therapy. (22) Comparing the progression-free survival (PFS) and duration of response (DoR) of the study “Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial” patients treated previously with platinum-based therapy had higher DoR and PFS than naïve patients, which is possible to realize that platinum experimented patients have better responses to Selpercatinib when it is introduced after platinum-based therapy. Besides that, in addition to Selpercatinib mechanism, it is also known that it has the capacity to penetrate the blood brain barrier and target the metastasis on brain and annihilate them. Furthermore, authors concluded in this clinical trial phase I/II that with the Selpercatinib administration and analyzing after two years the probability of metastasis development in brain was just 0,7%. (23) Selpercatinib is available in Sant'Orsola Policlinic with the commercial name Retsevmo® and 80 mg of dose. Considering the *Codifa* considerations, Retsevmo® is indicated in advanced RET fusion-positive NSCLC which requires systemic therapy after treatment with immunotherapy and chemotherapy with platinum. (24)

In order to conclude the main ideas of this activity, I schematized the main information in the slide. Therefore, the same disease doesn't mean the same present mutations. So, searching and discriminating the different mutations with genetic technologies is possible to order different

medications to different patients to filter targeting medications for specific mutations, even whether we are present at the same pathology.

3.4. Presentation “Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) and Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD)”

In the development of my internship at the oncology pharmacy ambulatory it was possible to contact with many medicines and, among them, with two involved in HCT – Accofil® and Mozobil®. The stem cell donor should be submitted to Accofil® in order to stimulate and mobilize the peripheral blood progenitor cells. Because of that, a pharmacist in this department had proposed to me to prepare a presentation, whose theme was “Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) and Acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD)”. When Accofil® is not sufficient to mobilize the cells, it is necessary to resort to another medicine - Mozobil®. (25, 26) The patient should be submitted at chemotherapy and/or radiotherapy to eradicate and suppress the immune system, preparing in that way the bone marrow to receive new cells and to avoid the recognition of these cells as foreign. (27, 28). Accofil® is also used to treat neutropenia caused by cytotoxic chemotherapy and myeloablative therapy. To approach my presentation theme, I made research on *Pubmed®* with the aim of explaining the relation between the Hematopoietic Cell Transplantation (HCT) and the acute Graft-versus-Host Disease (GVHD) (Annex 4), also illustrating the proper disease pathophysiology, clinical manifestations, biomarkers, the current treatment and, to emphasize the subject, some future treatment perspectives once this pathophysiology doesn't have a treatment panel clarified.

The infusion of hematopoietic progenitor cells is a procedure needed to re-establish the normal hematopoietic and immune function when a patient has benign or malignant hematologic diseases. (27) HCT can be autologous when the stem cells are collected from a patient and then they are infused if it is necessary later in herself/himself. Talking about the allogeneic HCT, stem cells are collected from a person who is patient familiar or not and they are infused in the patient. (27, 28) In the allogeneic transplantation is important to be aware of some topics, mainly the donor's Human Leukocyte Antigen (HLA) that must be suitable with patient's HLA. Furthermore, the age, gender and recipient-donor cytomegalovirus matching are important to be analyzed too. (27) GVHD pathophysiology is crucial to be studied, in the sense that knowing how the disease develops, it is better to discover medicines that acts in disease critical points and neutralize the pathways responsible for it. Referring to aGVHD, the disease mechanisms involve alarmins, damage-associated molecular patterns (DAMPs) and pathogen-associated molecular patterns (PAMPs). This environment culminates in immune system activation that leads to cytokines release with T-lymphocyte migration, activation, and proliferation. Alloreactive T-lymphocytes in conjunction with antigen-presenting cells (APCs) promote the T-lymphocyte cell

receptor activation and this pathway ends with tyrosine kinases and transcription factors activation. Then tissue damage is caused by cellular cytotoxicity or indirectly, by releasing of proinflammatory mediators (TNF- α , IFN- γ and IL-1). Therefore, there is a strictly unbalance between the anti-inflammatory and pro-inflammatory pathways, where the pro-inflammatory one is exacerbated. (29, 30) GVHD can be differentiated in two types: acute (aGVHD) and chronic (cGVHD). The principal aspect that distinguishes these two types is mainly the time of appearance: the aGVHD normally appears three months after the transplant and de cGVHD happens one year after the transplant. (27) Once this disease can take a very unfavorable state for the patient, it is necessary to search biomarkers that allows predicting the risk of it. Taking that int account, in my presentation I mentioned some biomarkers, where miRNAs – miRNA-155 and miRNA-146a – are strong indicators and TNF- α receptor type 1 and IL-6 are deeply related with the pro-inflammatory environment present in this disease. (31)

The standard treatment for GVHD, transversal for acute and chronic ones, is divided in skin-directed therapy and systemic therapy. The skin-directed therapy involves topical treatments steroid based, phototherapy and immunosuppressants. In systemic therapy there are many medicines classes used. Antibiotics are normally needed once opportunistic infections can take place because of the impar immune system. Alpha-1 antitrypsin (AAT) protects the liver and lungs from damage. Antihistamines are used when itchy skin, watery eyes and other histamine symptoms are present. Immunosuppressive therapy is used to reduce the probability of a host immune response against donor stem cells. Biologics and steroids work in order to attenuate the inflammation environment, although by different mechanisms. With the purpose of prevent GVHD, chemotherapy is used – Methotrexate, Melphalan (Alkeran®) and Cyclophosphamide (Cytoxan®). There are medicines used considering some cells particularities – Ibrutinib (Imbruvica®), Ruxolitinib (Jakavi®) and Belumosudil (Rezurock™). In this presentation part I elucidate the slide with images of Alkeran®, Imbruvica® and Jakavi®, once these medications are commonly dispensed in oncology ambulatory in pavilion 19. (27)

I mentioned future perspectives in this research to illustrate what new studies focus on, since there is not a clear approach for GVHD treatment. Zeiser (2019) in “Acute Graft-versus-Host Disease – Biologic Process, Prevention, and Therapy” study had concluded that in prophylaxis, cyclosporine with methotrexate is more effective than cyclosporine alone and cyclosporine with tacrolimus are efficient inhibiting the activation of NFAT, IL-2 decreasing and activating effector T cells. In addition, they had concluded based in preclinical trials studies, that using PI3K, MEK and CDK2 inhibitors is possible to reduce the severity of GVHD in murine models. Besides that, JAK, Aurora A and ROCK-1 inhibitors are also approached in this study. It is important to notice that these inhibitors culminate in inhibition of transcription of proinflammatory genes, cell survival, migration and activation of effector T cells and proliferation. (27) Matinez-Cibrian,

Zeiser and Perez-Simon (2022) in the review article “Graft-versus-Host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions” relate a calcineurin inhibitor (CNI) - Tacrolimus and Cyclophosphamide - plus an antimetabolite - Methotrexate and Mycophenolate Mofetil - as a GVHD prophylaxis therapy. CNIs work in a reduction of activation of nuclear factor of activated T-cells (NFAT), with an IL-2 transcription decrease and T-cell proliferation and activation. *In-vivo* and *ex-vivo* removal of donor T cells leads to a risk reduce of developing an acute GVHD. The administration of cyclophosphamide in a regimen post-transplant showed innovatory results in GVHD prophylaxis with the administration 2-4 days after the transplantation. This treatment induced activated T cells apoptosis without compromising the resting T-cells. Ubiquitin proteasome system (UPS) degrades unfunctional and damaged cellular proteins and when proteasome inhibitors are administrated early, they can prevent the alloreactive T cells duty without damaging resting T cells. Abatacept inhibit T cell proliferation, Maraviroc and Vedolizumab lead to a blockage of lymphocytes migration and Tocilizumab and Etanercept work inhibiting proinflammatory cytokines – IL-1, Il-6 – and IFN γ . (32)

Once HCT is a curative procedure for patients with hematologic diseases and because of not existing a clarified medicine panel for GVHD in general and for aGVHD, it is important to research new biomarkers to establish the patient prognostic and to predict the disease stage and start new preclinical and clinical trials to evaluate which medicines are really promising to treat this disease. With investment in this research, it is notably understood that patients will have the greatest benefit possible, once GVHD occurs with frequency after the hematopoietic cell transplantation and 30 to 50% have aGVHD and 14% have severe aGVHD. (27)

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu de 1 de Maio de 2023 até 31 de Julho de 2023 e tomou lugar na Farmácia Oliveira (FO), em Barcelos. A FO é uma instituição de renome na localidade, uma vez que presta cuidados de saúde de uma forma cuidada, atenta e profissional com os utentes que procuram os seus serviços. A atual proprietária, Dra. Maria Arminda Serrano Nunes de Oliveira deu uma nova vida à FO em 1992 e, recentemente, Dr. Carlos Miguel Nunes de Oliveira Valério assume a direção técnica da mesma.

Através do lema que esta entidade detém - *“Conte Connosco... Porque existimos para o servir...”* - permite aos colaboradores, nomeadamente aos farmacêuticos, prestar cuidados de saúde de forma orquestrada e profissional. A equipa da FO é constituída por 10 farmacêuticos e 3 técnicos, profissionais tais que, através de um espaço organizado e apelativo, para além do envolvente calmo, acolhedor e sereno, podem exercer a sua atividade farmacêutica oferecendo bem-estar ao utente, tranquilidade e à vontade para expor as suas questões. Possuindo uma área de atendimento com produtos desde cosmética até saúde oral e multivitamínicos, a FO oferece numerosos serviços de saúde, incluindo rastreios que visam a preservação da saúde dos seus utentes. Para além disso, é possível também encontrar um gabinete específico de atendimento privado que, segundo as Boas Práticas de Farmácia, se destina à realização de determinações que sejam auxiliares ao diagnóstico e também ao diálogo privado com o utente. A FO dispõe de um laboratório que é adequado para a preparação de antibióticos assim como para a PIM. A organização dos medicamentos é disposta automaticamente por um *robot* presente na farmácia e o *Kardex® Pharmatriever* possibilita a disposição de medicamentos/formas farmacêuticas de dimensões maiores, sendo estes organizados por grupos de indicação farmacoterapêutica. Uma vez que o serviço prestado tem uma base robusta e é delineado para servir satisfatoriamente o utente, desde 2015 que foi instituído o “Jornal da Farmácia Oliveira” com periodicidade mensal, para uma maior e melhor proximidade com os seus utentes. De realçar, que o cartão de pontos instituído na FO para os seus utentes foi pioneiro em Portugal. Não menos importante é referir que a FO é detentora de perfis nas diversas redes sociais no sentido de promover os seus produtos, bem como as campanhas associadas, e de uma *app* fundada mais recentemente que permite a venda *online* de produtos de venda livre.

Neste período de estágio em farmácia comunitária na FO, a doutora Bárbara Loureiro, foi a minha tutora de estágio e pessoa responsável por assegurar que o meu percurso na FO fosse proveitoso e formativo, onde pude tirar proveito de todo o conhecimento dos diferentes farmacêuticos e técnicos que nela laboram, no sentido de melhorar a minha atividade como estagiária e como futura profissional de saúde.

2. Cronograma explicativo do estágio curricular

Durante o meu estágio em farmácia comunitária tive a possibilidade de presenciar e participar ativamente nas diferentes atividades farmacêuticas, desde participação em rastreios, aconselhamento farmacêutico até preparação de PIM e MM, entre outras, como está discriminado na tabela 3.

Tabela 3: Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividades	Maio	Junho	Julho
Participação em rastreios na FO			
Atendimento, dispensa e aconselhamento farmacêutico			
Elaboração de PIM			
Execução de medicamentos manipulados			
Gestão de prazos de validade			
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos			
Regularização de reservas			
Ações de formação farmacêutica			
Gestão de encomendas			

As duas primeiras semanas do meu estágio curricular na FO foram destinadas à ambientação das dinâmicas presentes na mesma. Na FO laboram 2 equipas distintas em horários diferentes, sendo possível assim assegurar as atividades farmacêuticas de forma profissional. O meu estágio iniciou-se pela gestão de encomendas que é uma atividade importante para o funcionamento da farmácia comunitária. Neste contexto de *backoffice* foi possível assegurar o conhecimento do armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos, sendo a FO dotada de um *robot*, como referido anteriormente, que facilita o atendimento e aconselhamento. Também em *backoffice* foi possível ter o primeiro contacto com o sistema *Sifarma* que, desde as encomendas até ao atendimento, é o programa que vigora na FO. Para além disso, foi também possível conhecer os diferentes distribuidores, fazer gestão de prazos de validade, organização das reservas pagas e não pagas e devoluções. Nessa fase inicial, o atendimento e aconselhamento farmacêutico deram-se com supervisão de um farmacêutico, de forma a assegurar que todo o procedimento era efetuado devidamente, desde associar o medicamento correto, executar o *Sifarma* e aconselhar conforme as normas corretas. Durante o mês de Maio participei ativamente na realização de PIM, após algum tempo a assistir à preparação por parte de outro farmacêutico.

Entre Maio e Junho a FO elaborou alguns rastreios nos quais tive oportunidade de participar dinamicamente, presenciando o contacto com os utentes e pondo em prática vários conhecimentos adquiridos durante o tempo integral do curso de Ciências Farmacêuticas.

A partir essencialmente de Junho, o atendimento e aconselhamento deram-se autonomamente. Sempre que era necessário recorrer a ajuda no sentido de me esclarecer algumas dúvidas, toda a equipa da FO estava prontificada e atenta em me auxiliar. A gestão de reservas deu-se paralelamente ao atendimento ao público, em que em casos específicos de não haver o medicamento/produto, era necessário efetuar reserva (paga ou não paga) e, em algumas situações, era necessário contactar diretamente os armazenistas para verificar o *stock* real do mesmo. Relativamente à determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos (tensão arterial, glicemia, colesterol e triglicerídeos) foi executada desde os primeiros dias na FO, após uma breve explicação por um farmacêutico, tornando-me autónoma na realização dessa mesma tarefa. A execução de medicamentos manipulados (MM) deu-se praticamente a meio do meu estágio, onde também pude assistir inicialmente à sua elaboração, bem como todo o processo inerente, e após o domínio desse conhecimento, pude realizar de forma independente vários MM.

Na FO todos os meses são efetuados controlos dos prazos de validade, onde são impressas listas de medicamentos que estão prestes a expirar nos 3 meses seguintes e, no caso dos produtos de venda livre, 6 meses. Assim sendo, foi da minha responsabilidade colaborar com outros farmacêuticos nesse controlo no mês de Julho, assegurando o correto prazo de validade, separando os medicamentos/produtos a expirar nos 2 meses seguintes de forma a proceder à sua devolução aos laboratórios correspondentes ou armazenistas e, quando não era possível, depositar no VALORMED. Desta forma, certifica-se que os produtos/medicamentos presentes são de qualidade e este rastreamento mensal evita a venda de produtos/medicamentos fora do prazo de validade.

Durante todo o tempo integral do estágio na FO foi possível estar presente em várias formações essencialmente presenciais que auxiliam o aconselhamento farmacêutico no momento da dispensa. Não só foram ações de formação interessantes no ponto de vista de consolidação de conhecimentos, como na criação de bases de segurança aquando do aconselhamento farmacêutico no contexto de atendimento. Todos os meses é selecionado um produto do mês a um preço mais económico na FO, os quais que tive oportunidade de aconselhar durante estes 3 meses de estágio, mostrando sempre o benefício dos mesmos aos utentes que atendia.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Preparação de um MM – Pó antitranspirante de pó de talco, ácido bórico e ácido salicílico

Segundo a norma específica sobre manipulação de medicamentos das Boas Práticas de Farmácia Comunitária, a manipulação de medicamentos debruça-se sobre a preparação de um determinado medicamento que não é comercializado para um utente em particular. Note-se que quando se refere ao facto de um medicamento não ser comercializado e ser necessária a confeção do MM, entende-se que o mesmo não existe no mercado no que concerne à dose, à substância ativa, a uma determinada intolerância aos constituintes da fórmula industrial, à forma farmacêutica ou até mesmo à adesão da terapêutica requerida e desejada pelo médico para atingir o objetivo do percurso de tratamento. (33)

Dada a capacidade da FO proceder à preparação de uma quantidade considerável de manipulados, chegam bastantes requerimentos de diferentes manipulados às instalações da mesma. Para se preparar o MM propriamente dito, é necessária a existência de uma receita médica. No atendimento o farmacêutico procede ao registo dos dados do utente, bem como a informação relevante do MM e este é entregue ao farmacêutico responsabilizado do laboratório para proceder à preparação do mesmo.

Aquando da preparação do MM é seguido um protocolo laboratorial e é preenchida uma ficha de preparação, onde são registadas, de entre as mais variadas informações, o lote das matérias-primas, a quantidade das mesmas, o dia da preparação, a assinatura do executor em todas as etapas de preparação e o rótulo. Estas informações permitem não só o registo, bem como a sua rastreabilidade no caso de ocorrer alguma eventualidade que seja necessária a consulta de informação relevante. Para além disso, é um procedimento fundamental e contemplado pelas Boas Práticas de Farmácia Comunitária, assegurando a qualidade e eficácia do medicamento. No final da manipulação é calculado o preço de venda ao público do MM, segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho. O preço calculado inclui o preço dos honorários, das matérias-primas e dos materiais da embalagem onde fica armazenado. (34) Garantindo todos estes procedimentos e a supervisão de um farmacêutico, foi-me possibilitada a oportunidade de experienciar o trabalho do laboratório da FO, onde são preparados medicamentos manipulados e PIM, a preparação de um pó antitranspirante para ser pulverizado nos pés.

O MM apresentava na sua constituição 100 g de pó de talco, 10 g de ácido bórico e 1 g de ácido salicílico. O pó de talco, pelas suas propriedades absorventes garante a absorção do excesso de humidade produzida através da sudorese. O ácido bórico apresenta propriedades adstringentes, antissépticas, antibacterianas e antifúngicas orquestrando sinergicamente com o ácido salicílico que também possui propriedades antifúngicas, queratolíticas e anti-infecciosas (35, 36).

Tem vindo a ser reportada a capacidade de o talco apresentar propriedades carcinogénicas, criando um certo alarmismo na sua utilização a nível genital. Num estudo de Fletcher *et al.* é explicada a hipótese de o talco potenciar o aparecimento de cancro nas células epiteliais dos ovários, através de um mecanismo pró-oxidante vigoroso. A produção de moléculas oxidantes é incrementada – NO, NO⁺, ONOO⁻, OH⁻, O₂⁺ e mieloperoxidase – e a capacidade antioxidante diminui. Contudo, fatores como menopausa, terapia hormonal, peso e tabaco devem ser tidos em conta quando é feito o diagnóstico. (37) Relativamente à toxicidade do ácido salicílico, este pode ser prejudicial quando aplicado topicamente numa concentração a 6% numa área de superfície corporal superior a 40%. (38) Porém, o ácido salicílico no MM preparado apresenta uma concentração de 1 g/111 g, que equivale a 0,90%, não apresentando, desta forma, uma preocupação na sua aplicação.

Apresentando este manipulado capacidade não só de absorver o excesso de humidade, mas tendo também na constituição o ácido bórico e o ácido salicílico com propriedades antifúngicas e antissépticas, é possível garantir, após aplicação do mesmo, um envolvente menos propenso ao desenvolvimento de microrganismos que podem causar mau cheiro ou até mesmo o desenvolvimento de infeções fúngicas e bacterianas. Na realização desta tarefa farmacêutica durante o meu estágio, foi possível pôr em prática o conhecimento tecnológico de execução laboratorial, bem como garantir que esse conhecimento estava consolidado, dotando-me de capacidade intelectual na realização do mesmo.

3.2. Participação no rastreio do olho seco

Dentro dos vários rastreios que a FO realiza, o rastreio do olho seco foi um dos quais eu tive a oportunidade de participar ativamente. Este rastreio consistiu principalmente na realização do teste de Schirmer e de um questionário a cada utente, onde eram feitas algumas questões: sensação de areia, confusão ao conduzir à noite, secura ocular em locais com ar condicionado, cansaço ao utilizar o computador, entre outras. Através deste formulário era possível determinar o grau de olho seco e, em comparação com o teste de Schirmer, concluía-se a severidade da patologia. O teste de Schirmer propriamente dito baseia-se na colocação de uma tira de papel de filtro graduada durante 5 minutos na margem palpebral inferior, sem anestesia e pode ser complexo tendo em conta a formação de lágrima reflexa que não conta para avaliar a secura ocular. Um olho seco severo apresenta menos de 5 milímetros no registo da tira de papel de filtro. Em conjunto com o rastreio era nosso objetivo fazer também aconselhamento farmacêutico. Num olho seco com severidade baixa era aconselhado o Hyabak®, contendo na sua constituição ácido hialurónico que potencia hidratação e alívio do desconforto ocular, podendo ser aplicado várias vezes ao longo do dia. (39). Numa situação de maior severidade, em que para além do teste ser conclusivo, eram reportados eventos de muita secura ocular, bem como bastante desconforto. O aconselhamento passava pelo Thealoz Duo® que, para além do ácido hialurónico, apresenta

traleose na sua constituição. Esta solução oftálmica é recomendada em situação de olho seco moderado a grave. (40) Com o objetivo de informar e esclarecer os utentes da FO, para além de participar neste rastreio, foi de minha responsabilidade elaborar um folheto (Anexo 5) no qual é possível encontrar informação acerca do que é a patologia do olho seco, os fatores de risco, sintomas, em que consiste o teste de Schirmer e o tratamento (farmacológico e não farmacológico) possível.

O olho seco é considerado uma patologia em que os olhos não são capazes de produzir líquido lacrimal suficiente para os manter hidratados. Esta condição desencadeia uma sensação de desconforto e pode despoletar problemas visuais. Sensibilidade à luz, sensação de areia, olhos vermelhos e cansados, comichão, ardência e desconforto ocular são alguns dos sintomas referidos nesta patologia. (41, 42, 43). A doença do olho seco pode ser categorizada em dois subtipos: deficiência aquosa ou hiper-evaporativa. O subtipo caracterizado pela deficiência aquosa consiste numa secreção lacrimal reduzida e com uma taxa de evaporação normal. Relativamente ao subtipo de hiper-evaporação existe exatamente o contrário: um nível de secreção lacrimal normal e uma taxa de evaporação excessiva. Em ambas as situações, fatores ambientais, tais como ler, conduzir, usar computador, humidade e vento, podem interferir na secagem do olho. Na patologia do olho seco por deficiência aquosa, existem duas síndromes que justificam este subtipo: síndrome Não-Sjögren e síndrome de Sjögren (doença autoimune que influencia as glândulas oculares). A patologia do olho seco associado a hiper-evaporação tem como causas intrínsecas e extrínsecas. Os fatores de risco inerentes a esta patologia são: idade igual ou superior a 50 anos, ser do sexo feminino, o uso de lentes de contacto, carência de vitamina A e ácidos gordos ómega-3 e a presença de certas doenças autoimunes, Lúpus ou síndrome de Sjögren, como referido anteriormente. (41). Assim, o tratamento do olho seco passa por medidas farmacológicas que envolvem medicamentos não sujeitos a receita médica, tais como colírios usados para tratar olho seco não grave, como foi aconselhado no rastreio da FO, e medicamentos sujeitos a receita médica para tratar olho seco grave: anti-inflamatórios específicos (Ciclosporina A, Tacrolimus, Corticosteroides, Derivados da Tetraciclina, entre outros). (42) Medidas não farmacológicas devem também ser implementadas tais como: pestanejar mais vezes, essencialmente se estiver com frequência em frente a ecrãs, evitar ambientes pouco húmidos, usar óculos quando está vento, calor e sol e evitar tocar nos olhos com as mãos. (43)

Ao presenciar a realização deste rastreio foi possível constatar que os utentes referiam com preocupação a sua situação e certas limitações do dia-a-dia devido ao desconforto ocular. Para além disso, e tendo tido este contacto mais próximo com os utentes, foi possível fazer o aconselhamento mais benéfico aos mesmos e pôr em prática conhecimentos obtidos não só aquando da realização do folheto com pesquisa, bem como conhecimentos adquiridos durante o curso de Ciências Farmacêuticas.

3.3. Preparação Individualizada de Medicação (PIM)

Detendo a FO a capacidade de elaborar PIM nas suas instalações, uma das atividades em contexto ocupacional durante o meu estágio foi proceder à execução de uma PIM. A PIM realizada destinava-se a uma senhora idosa que é considerada polimedicada, sendo a PIM elaborada no sentido de lhe facilitar e simplificar o regime terapêutico. Como é possível corroborar, a PIM, por definição, é exclusiva em ambiente ocupacional em farmácia comunitária e tem por objetivo simplificar, facilitar e promover a adesão à terapêutica, destinando-se principalmente a idosos. (44)

É sabido que a esperança média de vida tem vindo a aumentar e graças à descoberta e síntese de fármacos usados nas diferentes patologias é possível, nos dias de hoje, garantir que a população mais envelhecida viva com maior qualidade de vida. (45) Para isso, vários fármacos são prescritos para travar a morbilidade desta população e mais situações de polimedicação são reportadas. Inerente a esta preocupação, debruçam-se as interações medicamentosas que devem ser monitorizadas e a confusão mental na seleção dos medicamentos que pode colmatar em doses erradas. (44)

A disposição dos medicamentos estava organizada pelos 7 dias da semana, de segunda-feira a domingo e nos diferentes horários: manhã, almoço, jantar e deitar. A PIM elaborada supria a necessidade das tomas para 1 mês. A medicação estava disposta numa caixa dispensadora constituída por material que não coloca em causa a estabilidade das substâncias ativas. Para além disso, a PIM foi elaborada no laboratório das instalações da FO, local tal que permite aos farmacêuticos executar esta tarefa de forma rigorosa, atenta e profissional. Após preparação da PIM, existe sempre a confirmação da mesma por um segundo farmacêutico, de forma a rastrear algum erro que se possa ter sucedido. A PIM elaborada contemplava vários fármacos: Lasix® 40 mg, Escitalopram Generis® 10 mg, Carzap® 8 mg + 5 mg, Concor IC® 5 mg, Memantina Krka® 10 mg, Betaserc® 24 mg, Atorvastatina Teva® 20 mg, Nexium® 20 mg, Metformina Sandoz® 1000 mg e Aspirina GR® 100 mg, como discriminado na tabela 4. Relativamente ao Betaserc® 24 mg e neste caso em particular, o utente encontra-se a fazer uma dose de 48 mg por dia, fazendo um comprimido de manhã e outro à noite. O utente encontra-se a fazer a Aspirina GR® 100 mg e a administração concomitante com Nexium® 20 mg pode ter o objetivo de prevenir úlceras gástricas e duodenais, uma vez que a Aspirina GR® 100 mg apresenta como efeito adverso frequente o desenvolvimento de úlceras pépticas. (46, 54)

Considerando este regime terapêutico, é perceptível a complexidade das doses e a cronicidade das patologias associadas, uma vez que todos os medicamentos mencionados são prescritos para tratar patologias a longo prazo. Assim sendo, torna-se importante a intervenção farmacêutica com o objetivo não só de simplificar a rotina dos pacientes, mas também de forma a se atingirem os objetivos terapêuticos desejados, culminando assim numa melhor qualidade de vida.

Tabela 4: Fármacos utilizados na elaboração da PIM e suas indicações terapêuticas.

Fármacos	Indicação terapêutica
Lasix® 40 mg	Edemas de origem cardíaca, hepática e renal e hipertensão (47)
Escitalopram Generis® 10 mg	Antidepressivo. Iniciar uma com uma dose de 5 mg na primeira semana, aumentando-se para a dose normal de 10 mg por dia no resto do tratamento (48)
Carzap® 8 mg + 5 mg	Hipertensão (49)
Concor® 5 mg	Cardiopatia coronária e hipertensão (50)
Memantina Krka® 10 mg	Doença de Alzheimer moderada a grave. Necessária titulação da dose: na primeira semana a toma deve ser de 5 mg (metade de 1 comprimido) e nas semanas seguintes passa a 10 mg (51)
Betaserc® 24 mg	Vertigens, zumbidos e perda de audição (Síndrome de Ménière) (52)
Atorvastatina Teva® 20 mg	Hipercolesterolemia (53)
Aspirina GR® 100 mg	Angina de peito estável, enfarte do miocárdio agudo, prevenção de novo episódio de enfarte, prevenção de trombooses, entre outras (54)
Nexium® 20 mg	Doença de Refluxo Gastroesofágico, associado com outros medicamentos para a erradicação da Helicobacter pylori, usado em concomitância com o uso contínuo de anti-inflamatórios não esteroides e no tratamento da síndrome Zollinger-Ellison (46)
Metformina Sandoz® 1000 mg	Diabetes mellitus tipo 2 (55)

Parte II

Temas de desenvolvimento

Tema 1: Doenças sexualmente transmissíveis: Vírus de Imunodeficiência Humana (HIV), problemáticas associadas e o papel do farmacêutico comunitário

1.1. Introdução

As doenças sexualmente transmissíveis são uma temática importante, cuja sensibilização se deve estender à população no geral. Em parceria com uma Organização Não Governamental, a FO realizou um rastreio no qual tive possibilidade de acompanhar, motivando-me a realizar uma pesquisa mais detalhada sobre as problemáticas associadas ao HIV, em particular, bem como a elaboração de um flyer (Anexo 6).

Sendo um dos vírus mais estudados na perspectiva de ser possível a implementação de uma terapêutica curativa, infelizmente o HIV não apresenta, nos dias de hoje, uma cura efetiva. Os primeiros casos confirmados de HIV remetem para a década de 1920-1930 em África onde se pensa terem ocorrido infeções inter-espécie devido a um cruzamento de humanos com vírus encontrados especificamente em macacos. Na década de 1980 são descritos casos raros de pneumonia e sarcoma de Kaposi em homens jovens homossexuais e deu-se a designação de “síndrome de imunodeficiência presente em homens gays”, onde, mais tarde, essa designação é substituída por “síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA)” no sentido de evitar e esclarecer que não são apenas homossexuais que podem a vir desenvolver esta patologia. Sendo o HIV e a SIDA pouco conhecidos e descritos na literatura até à década de 1980, a SIDA foi também diagnosticada em pessoas que receberam transfusões, uma vez que o sangue dos doadores não era submetido a testes específicos para despistar as doenças transmissíveis por esta via. (56)

Segundo a Organização Mundial de Saúde, “mais do que 1 milhão de infeções sexualmente transmissíveis são adquiridas mundialmente e a maioria são assintomáticas. (57) O HIV é caracterizado como sendo “uma infeção que ataca o sistema imunitário, especialmente os glóbulos brancos chamados de células CD4, destruindo-as e enfraquecendo a imunidade contra infeções oportunistas”. (58)

O HIV é passível de ser transmitido através de fluidos corporais – sangue, esperma, secreções vaginais e leite materno - de indivíduos infetados por HIV a outros que sejam considerados saudáveis. Existe também a possibilidade da transmissão vertical da mãe para o feto aquando da gravidez, mas, ditosamente, devido à evolução próspera da ciência foi possível a implementação de terapêutica antirretroviral (TAR) que está disponível também para grávidas. (58) Assim sendo, e cumprindo com a adesão à terapêutica, é possível, nos dias de hoje, tornar redutível a transmissão vertical de HIV mãe-feto. (59).

1.2. Replicação viral do HIV

Depois de invadir o organismo humano, o HIV tem como alvo os linfócitos T CD4⁺. Para ser internalizado nas células, o HIV tem de se ligar ao recetor CD4 e ao seu co-recetor CCR5. Ao ser exequível esta ligação, é ativada maquinaria de replicação e a formação de novos viriões, onde é envolvida a transcriptase reversa que possibilita a formação do DNA de cadeia dupla a partir do RNA viral. Ocorre posteriormente transcrição do RNA mensageiro e subsequente translação. Após a translação ocorre o fenómeno de clivagem proteica que dá acesso à formação e libertação de novos viriões na corrente sanguínea e, em simultâneo, dá-se o processamento de várias proteínas pelo proteossoma que vão ser incorporadas no complexo de Golgi e adquirir o fenótipo HLA (antigénio leucocitário humano). Os HLA migram para a superfície celular e vão ser expostos aos linfócitos T citotóxicos, desencadeando assim uma resposta imunológica no sentido da neutralização da infeção viral. Contudo, o HIV tem uma capacidade ágil de escapar ao sistema imunitário e usar as células humanas como reservatórios e permanecer nelas de forma latente e prolongada, dificultando assim a eliminação total do vírus no organismo humano. ([56](#), [60](#))

1.3. Mutabilidade do HIV

O HIV tem a capacidade de se desenvolver geneticamente muito eficazmente, dificultando assim a erradicação viral no corpo humano, sendo uma problemática que complexifica a produção de uma vacina efetiva para a neutralização do HIV, conferindo também resistência à própria terapêutica instituída nos dias de hoje. Desdobrando a facilidade do HIV em “escapar” ao sistema imunitário humano no sentido de se replicar e tornar-se capaz de despoletar a infeção incurável, existem vários mecanismos pelos quais este vírus tem aptidão para se mutar. ([60](#)) Assim sendo, o HIV é classificado como um *quasispecies*, uma vez que apresenta elevada capacidade de mutação, elevado *turnover* vírico, facilidade em recombinação retroviral e especificidade para o sistema imune do hospedeiro que vai infetar. O HIV apresenta dois mecanismos pelos quais é mais suscetível de se alterar geneticamente: através da própria ação da transcriptase reversa incorrem erros ao processar o DNA de cadeia dupla e por ação de eventos mutagénicos do próprio hospedeiro. Contudo, tanto através do seu ciclo de replicação como o de recombinação retroviral é suscetível ocorrerem mutações que vão potenciar a sobrevivência do vírus no hospedeiro. ([61](#)) Está descrito que o tropismo celular para o HIV está estritamente relacionado com a presença de recetores na superfície celular e que a proteína *env* é alterada geneticamente no sentido de permitir ao vírus a fusão com as células do hospedeiro e assegurar a sua replicação. No que concerne à efetividade da terapêutica nos dias de hoje instituída para o tratamento do HIV, a facilidade deste vírus em escapar ao reconhecimento antigénico mostra-se crítica na evolução do tratamento da infeção. ([62](#))

1.4. Barreiras à prevenção da transmissão: estigma, violência e ideias culturais e políticas

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2022 0,7% dos adultos com idades compreendidas entre os 15 e 49 anos estavam infetados com HIV. Para além disso, foram reportados 1,3 milhões de novas infeções em 2022 face às 2,1 milhões de novas infeções em 2010. Apesar do número de novas infeções estar em decadência e a terapêutica antirretroviral estar a tomar lugar em maior número, a região africana albergou mais de 60% de mortes relacionadas com o HIV em 2022. Contudo, o número de mortes caiu 56% desde 2010, o que revela o esforço na instrução da população e implementação da terapêutica. ([63](#), [64](#))

Intimamente relacionada com a temática do HIV existe a problemática do estigma, da doença mental e de comorbidades físicas. O estigma define-se como um sistema inerente às pessoas baseado em ações de poder e domínio que despoletam desequilíbrios e iniquidades sociais, tornando as minorias subvalorizadas, sendo baseado em ideais da própria cultura, da política e das leis. ([65](#)) Uma população estigmática é uma população que não é permeável à informação e isso, por si só, é uma barreira na prevenção da transmissão do HIV. Considerada ainda como uma região em vias de desenvolvimento, a região da África subsaariana alberga os níveis de infeção por HIV mais altos em adolescentes a nível mundial. Todavia, os subgrupos com mais registo de infeção são, para além das raparigas adolescentes e mulheres jovens, os homens jovens que praticam sexo com homens, pessoas transgéneras, pessoas que praticam o uso de drogas e adolescentes que na generalidade são sem-abrigo. Portanto, o estigma torna-se impactante no que concerne à prevenção da infeção por HIV, uma vez que torna distante a possibilidade de os adolescentes terem acesso a informação e medidas preventivas, como preservativos e lubrificantes, testagem e tratamentos. Movimentos e campanhas anti-estigma, antidiscriminação e anti-violência são a base da capacitação destas populações, bem como a formação para se obterem resultados positivos e se lutar contra um problema que é atual e universal. ([66](#), [67](#))

1.5. A migração como uma questão de Saúde Pública: a vulnerabilidade para a transmissão do HIV

Nos últimos anos têm-se registado cada vez mais casos de migração. Os migrantes são pessoas vítimas da própria condição social, política e cultural – xenofobia, discriminação e condições de trabalho precárias, as quais culminam em pobres condições de vida – que vêm em busca de asilo e qualidade de vida dignificável. O acesso à saúde e a um trabalho digno são os principais motivos que movem estas populações, fugindo assim de um regime político que as subjuga. ([68](#))

Considerando que a migração cria desequilíbrios ao nível da saúde pública no geral que devem ser colmatados, a infeção por HIV é uma das preocupações iminentes. Em 2017, 41% dos

novos casos na União Europeia deveram-se à migração. Em Portugal, 32% dos novos casos reportados debruçavam-se sob migrantes. Este assunto torna-se alarmante não só pelos números de novos casos, mas também pelo facto de os diagnósticos serem tardios, o que significa que esta população é de risco e desfavorecida, apresentando um sistema imunitário já débil aumentando a morbilidade e mortalidade. Assim sendo, toda a genética do HIV não é, por si só, favorável, uma vez que apresenta elevadas taxas de mutação e nestas minorias a questão é bastante problemática, onde a taxas de exposição e transmissão são elevadas. (69) Um estudo de Gosselin *et. al* tentou estabelecer qual seria o tempo que os migrantes da África Subsariana demorariam, em média, a serem infetados com HIV após a migração para França. Numa população de 277 pessoas que foram infetadas pelo HIV depois de se instalarem na França, 58% adquiriram o vírus nos primeiros 6 anos e 42% após esses 6 anos. (70) Para além disso, e debruçando concretamente sob um subgrupo da população, as crianças subsarianas migrantes, é possível inferir que as mesmas apresentam um sistema imunológico muito mais fragilizado quando iniciam a TAR, comparativamente com uma criança nativa do país. Porém, o estado imunológico, para além da carga viral, de uma criança migrante em comparação com uma nativa, após um ano, é similar. (71)

1.6. A realidade em Portugal

1.6.1. Novos casos de HIV em Portugal

Como já foi anteriormente referido, Portugal é dos países da Europa Ocidental com maior registo de novos casos de infeção por HIV. Em 2020 e 2021 foram diagnosticados 1803 casos de HIV, abrangendo principalmente a faixa etária entre os 25 e 29 anos. A área metropolitana de Lisboa foi a que registou maior número de novos casos de infeção, sendo o diagnóstico dividido pela naturalidade dos diagnosticados: Portugal foi o país de naturalidade mais registado, seguindo-se a América Latina, África Subsariana e Europa na generalidade. Em relação à taxa de novos casos na União Europeia, Portugal mostra-se como sendo dos países em que essa taxa se destaca por apresentar uma taxa anual de novos casos de infeção por HIV mais elevados, como é possível verificar na figura 1. (72)

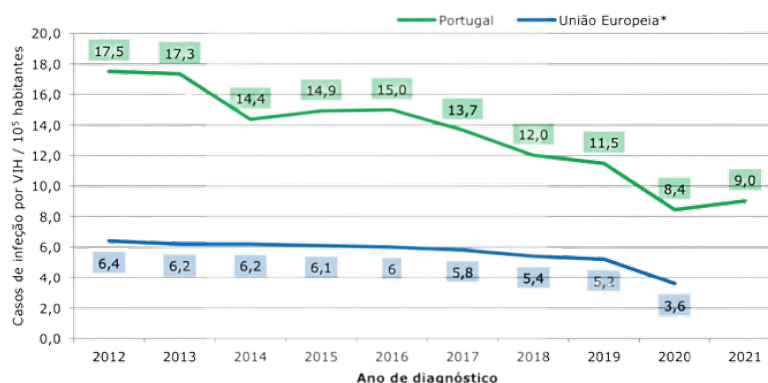


Figura 1 - Casos de infeção por HIV de 2012 a 2021 em Portugal incrementados relativamente à União Europeia. Adaptado de (72).

1.6.2. O desuso do preservativo

Além da problemática de Portugal apresentar um elevado número de novos diagnósticos de infeção por HIV, um estudo do Instituto de Ciências Sociais da Universidade de Lisboa em conjunto com a Associação para o Planeamento da Família e o Centro Lusíada de Investigação em Serviço Social averiguou que 55% dos jovens numa relação na qual existam relações sexuais não utilizam preservativo. Em comparação a 2008 em que 97% dos jovens assumia usar preservativo na primeira relação, em 2021 esse valor caiu para 88,4%, existindo desta forma, uma descredibilização no uso deste método não só como contraceptivo, mas principalmente como barreira física à transmissão de doenças sexualmente transmissíveis. (73) Contudo, ainda existem mitos sobre a transmissão do vírus - através de talheres e espirros – mostrando a importância de que a educação sexual deve cada vez mais persistir e ser desmistificadora em relação às doenças sexualmente transmissíveis. Não obstante, é notória a diminuição da sensibilização da população através de campanhas de prevenção à transmissão do HIV, e, segundo um estudo da Universidade de Lisboa, 92% dos jovens concordam não se recordar de ver este tipo de sensibilização. Para além disso, só 61% dos jovens admite ter havido horas destinadas para a educação sexual no seu ensino secundário. (74) Segundo este estudo, os jovens iniciam a sua atividade sexual aos 16 anos e, por isso, a educação para a sexualidade, incluindo a temática das doenças sexualmente transmissíveis deve ser vez mais incidente na educação escolar, porque, tendencialmente, uma população instruída é uma população protegida. (74, 75)

1.7. Terapêutica Antirretroviral (TAR)

Sobre a terapêutica existente para tratar a infeção por HIV, existem várias classes consoante o seu mecanismo de ação: Inibidores Nucleotídeos da Transcriptase Reversa (N(t)RTIs), Inibidores Não-Nucleotídeos da Transcriptase Reversa (NNRTIs), Inibidores da Integrase (INSTIs), Inibidores da Protease (PIs) e os Inibidores de Fusão e Inibidores de Entrada. No que toca ao mecanismo de ação propriamente dito, os Inibidores de Entrada e de Fusão impedem a ligação entre o gp120 viral com o recetor CCR5 presente na superfície celular ou pela mudança conformacional da ligação CD4/gp120. Os N(t)RTIs são nucleósidos/nucleótidos similares que vão falsear a síntese do DNA pela transcriptase reversa, inibindo-a e os NNRTIs impedem a síntese do DNA por um mecanismo não-competitivo. Os INSTIs impedem a ação da integrase viral, inibindo assim a integração do DNA viral no DNA da célula hospedeira. Os PIs impedem a maturação das proteínas e o desenvolvimento dos novos viriões. (59, 76)

Além desta terapêutica convencional existem dois tipos de profilaxia: Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) e a Profilaxia Pós-Exposição (PEP), sendo a primeira utilizada em adultos em elevado risco de serem infetados por HIV, principalmente quando o preservativo não é utilizado rigorosamente nas relações sexuais. A PEP é indicada em situações de risco em que haja contacto

com sangue, secreções genitais e utilização de drogas por injeção intravenosa de indivíduos infectados com HIV e, portanto, HIV positivos. (77) Contudo, e apesar da eficácia de prevenção ser eficaz, a PrEP não é mundialmente disponível de uma forma equilibrada devido ao seu elevado custo. (78)

1.8. Resistência à Terapêutica

O maior obstáculo à cura do HIV é a capacidade do HIV ser capaz de se manter latente e apresentar capacidade de se criarem reservas virais durante muito tempo. É sabido que a implementação da TAR levou a uma diminuição da morbidade e mortalidade associadas à infecção por HIV. Assim sendo, e apesar da TAR não ser considerada uma cura para esta patologia, considera-se que a resistência à terapêutica não incide em pacientes com carga viral reduzida e que se encontram a fazer adequadamente a TAR. (79) A falha terapêutica acontece devido a mutações que contornam a efetividade da TAR e pode resultar de dois fatores descritos: aquisição de resistência antes da iniciação da terapêutica e resistência adquirida durante a realização da terapêutica. O primeiro tipo de resistência acontece devido a infecção com uma estirpe virológica mais resistente e é mais comum haver resistência aos NNRTIs do que nas outras classes terapêuticas. Relativamente à resistência adquirida durante a realização da TAR, esta encontra-se intimamente mais relacionada com a falta de adesão à terapêutica, potenciando assim a replicação viral e o aumento da probabilidade de se desencadearem resistências. Contudo, outros fatores devem ter sido em conta, tais como: dose não adequada para travar a replicação viral, má absorção ou até mesmo interações medicamentosas. (80) A falha viral é caracterizada por uma carga viral acima das 50 cópias por mililitro de sangue após 6 meses da iniciação da TAR. (59) Apesar dos NRTIs apresentarem baixa barreira genética, estes potenciam uma diminuição da carga viral mais notável que os PIs, apesar dos últimos terem uma barreira genética alta. (80)

1.9. Efeitos secundários, toxicidade e a adesão à TAR

Todas as classes terapêuticas da TAR apresentam efeitos secundários e risco de toxicidade e estes são inerentes à dose e à classe terapêutica. Adicionalmente, o próprio regime terapêutico envolve, normalmente, mais do que um fármaco e múltiplas tomas diárias, diminuindo assim a facilidade da adesão à terapêutica. (59, 75) Contudo, e apesar de se implementar TAR combinada e esta ser efetiva e a base de prevenção contra infeções oportunistas, a TAR combinada apresenta elevado risco de provocar toxicidade ao nível do trato gastrointestinal, principalmente a nível hepático. É descrito que vários fatores de risco coadjuvam neste tipo de toxicidade, desde a idade e género até à infecção viral hepática, bem como modificações metabólicas e interações medicamentosas, para além da toxicidade inerente à TAR. (76) A TAR revela interações medicamentosas que devem ser acauteladas pelo médico aquando da sua prescrição,

nomeadamente fármacos para doenças cardiovasculares, incluindo as estatinas, fármacos direcionados para o sistema nervoso central, antivirais, anticoagulantes, entre outras classes medicamentosas. (59)

O Nevirapine e o Efavirenz são dois fármacos da classe NNRTIs e são exemplos de serem comumente relatados pela sua toxicidade hepática. Estes são metabolizados a nível hepático pelo citocromo P450, especificamente pela CYP2B6. (81) O Nevirapine leva à libertação de *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) que ativam o sistema imunológico. Para além disso, este fármaco potencia também a disfunção mitocondrial e um incremento da síntese de ácidos biliares que culminam em morte hepática. No que toca ao Efavirenz, este para além de potenciar disfunção mitocondrial com diminuição do consumo de oxigénio e aumento da produção de espécies reativas de oxigénio, intervém também no processo de autofagia e inibição dos transportadores de ácido, levando a morte dos hepatócitos. (76) Todos estes mecanismos de toxicidade, não só inerentes a estes dois fármacos, mas que se estendem às outras classes terapêuticas envolvendo diferentes órgãos e sistemas, potenciam uma diminuição da adesão à terapêutica. Sabe-se que a adesão à terapêutica é um dos pilares para se manter a remissão virológica e obter um melhor prognóstico, em que se diminuem as probabilidades de se instalarem infeções oportunistas. (79) No sentido de se rastrear a adesão à terapêutica, num estudo de Iacob *et al.* concluem que existem 4 principais métodos para se quantificar essa adesão à terapêutica: através do reporte do próprio paciente; do levantamento dos fármacos na farmácia e registo deste evento; através da monitorização da abertura e fecho do sistema de monitorização de evento de medicação que é um sistema “pillbox” controlado via *wireless*; e monitorização através de análises clínicas, onde são quantificadas as concentrações sanguíneas dos fármacos, tendo por base os conhecimentos de farmacocinética e farmacodinâmica dos mesmos. (82) Para além disso, estratégias para não haver esquecimento das tomas, monitorização das tomas e suporte de família, amigos e profissionais de saúde são fatores que influenciam na adesão à terapêutica. (83)

2. Farmácia Comunitária: a importância dos farmacêuticos comunitários na prevenção da infeção por HIV

Os farmacêuticos comunitários para além de profissionais de saúde são agentes de saúde pública que, através do seu contexto ocupacional, são capazes de promover o acesso aos cuidados de saúde e otimizar o processo de atendimento a fim de melhorar os resultados da saúde populacional em geral. São profissionais que procuram a literacia da população, prevenção e rastreio de doenças potencialmente danosas e infecciosas. (84)

Em volta da questão da infeção por HIV, em que não existe efetivamente uma cura, a luta pela prevenção é o método mais eficiente para travar esta patologia. A PrEP e a PEP são uma

estratégia que permitem travar a epidemia do HIV, existindo em Portugal estes dois tipos de profilaxia, que se estendem apenas aos hospitais.

A farmácia comunitária é um local de fácil acesso, sem obrigação de marcação prévia de atendimento em que laboram profissionais dotados de competência para exercer as suas funções de dispensa e aconselhamento – os farmacêuticos comunitários. Por conseguinte, e no que concerne à temática do HIV, a realidade da profissão dos farmacêuticos comunitários torna exequível a promoção da testagem de grupos populacionais de alto risco que não foram outrora testados. (85, 86) Adicionalmente, e considerando o foco da literatura na dispensa de PrEP e PEP pelos farmacêuticos comunitários, há estudos que efetivamente comprovam a plausibilidade e sucesso destes profissionais de saúde nesse contexto, promovendo a prevenção da transmissão do HIV. (84, 86) Um estudo de Koester *et al.* de 2020 referencia o estado da Califórnia como sendo um dos pioneiros na dispensa de PrEP e PEP em farmácias comunitárias. Nesse estudo é enfatizado o facto de as farmácias comunitárias serem de fácil acesso, o protocolo de aquisição deste tipo de profilaxia é idêntico a outras terapêuticas preventivas e possível de ser dominado pelos farmacêuticos, bem como a burocracia envolta. (85) Para além disso, a testagem é uma das metodologias preventivas possíveis de se introduzir em farmácia comunitária e é possível, através desta, atingir grupos de elevado risco de transmissão, bem como minorias sociais fragilizadas pela sua condição social, cultural e até política e pelo estigma. (87)

3. Conclusão e perspetivas futuras

A nível mundial e principalmente nos países em desenvolvimento, a problemática do HIV ainda é, nos dias de hoje, complexa. O vírus HIV tem por si só uma epigenética desafiadora que coloca barreiras à construção de uma vacina que seria efetiva na prevenção desta patologia. Para além disso, debruçam-se outros problemas sob esta temática. A luta pela instrução da população, o combate às ideologias culturais e políticas é difícil e são uma barreira ao combate da transmissão do HIV. O estigma e a violência – física, emocional e sexual - são os fatores mais preocupantes e custosos de mudar. Em realidades de violência a adesão à terapêutica diminui e a transmissão da infeção por HIV aumenta, criando desequilíbrios nas metas a alcançar. (88) Agravando este problema, as crises migratórias têm vindo a aumentar, predispondo assim para um cenário de alerta mais reforçado no sentido de controlar a transmissão das mais diversas infeções, na qual se incluiu a problemática do HIV. Contudo ao nível dos países mais desenvolvidos, incluídos na Europa e EUA, a tendência tem sido crescente. Em Portugal os novos casos de infeção por HIV são superiores à média da União Europeia e nos últimos anos tem havido uma descredibilização no uso do preservativo pelos mais jovens. Com a instituição da TAR a mortalidade e morbilidade têm vindo a diminuir, o que reflete a eficácia desta na melhoria da qualidade de vida destes doentes. Contudo, a TAR apresenta vários efeitos secundários, alguns considerados graves que podem pôr em causa a adesão à terapêutica. Havendo uma diminuição da adesão à terapêutica,

várias consequências são possíveis: dá-se um descontrolo na concentração da carga viral e infeções oportunistas podem surgir. Para além disso, o inconveniente de tomar várias doses de diferentes combinações medicamentosas pode colocar em causa a toma das mesmas. Logo, e havendo consciência do inconveniente mencionado, várias estratégias têm sido implementadas para facilitar a rotina destes doentes. Não menos importante, é o papel do farmacêutico comunitário neste assunto: aumento da testagem da população, chegando a minorias da população que não foram testadas até então, facilidade de acesso a estes profissionais de saúde e instituição da dispensa de PrEP e PEP, como é verificado já nalguns países.

Assim, como o HIV é ainda uma temática desafiadora e difícil no que respeita à sua cura, a prevenção é a melhor estratégia que pode ser implementada através de testagem das populações em risco, formação das mesmas, criação de estratégias na rotina para a toma de TAR e a emancipação do papel farmacêutico nesta temática.

Tema 2: Polimedicação, adesão à terapêutica e diminuição de comorbilidades – a estratégia *single-pill*

1. Polimedicação: a atualidade desta problemática entre os mais morbos e idosos

A polimedicação é um problema da atualidade que se vai estender em diante devido à evolução da ciência e descoberta de novos fármacos para tratar doenças crónicas e conferir melhor qualidade de vida aos doentes. A polimedicação é definida como a “prescrição de múltiplos fármacos para um indivíduo usando parâmetros qualitativos e quantitativos”, sendo caracterizada pela toma de mais de 5 fármacos distintos. Inerente à polimedicação existe o fator idade que condiciona, não só a adesão à terapêutica como a toma das doses corretamente, devido à confusão mental frequente nos idosos. Por isso, é um tópico debruçado principalmente sobre doentes com várias morbilidades e em idades mais avançadas. (89, 90) Portugal é um dos países da Europa em que a prevalência da polimedicação se insere entre os 35,0 – 37,4%, sendo dos países com o valor mais alto apenas depois da República Checa com 39,9% e Israel com 37,5% que, apesar de não pertencer à Europa, a prevalência de Israel foi analisada no estudo de Pazan e Wehling (2021). (90) Para além disso, é notável que a prevalência da polimedicação é característica e crescente em países desenvolvidos e na população mais envelhecida. Em países como a Suécia e Irlanda a prevalência é praticamente exponencial, manifestando aqui algumas preocupações ao nível de saúde dos doentes e consequências da polimedicação (figura 2). (91)

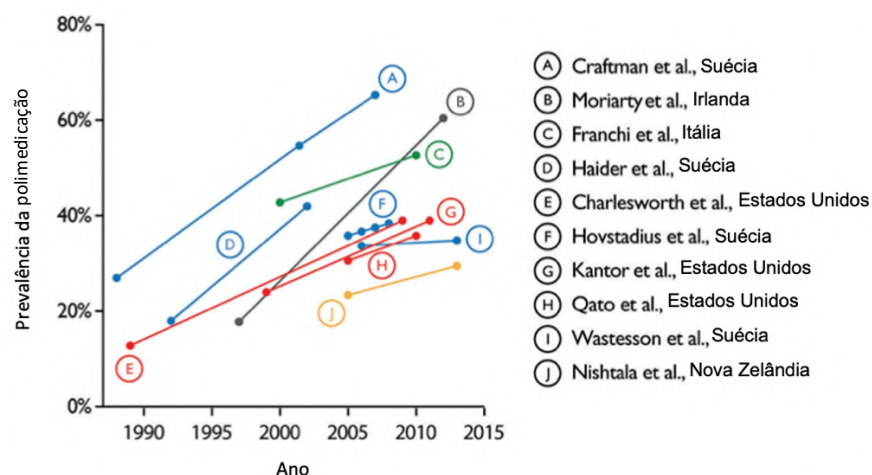


Figura 2 - Prevalência da polimedicação em tendência crescente até 2015 em vários países desenvolvidos. Adaptado de (16).

1.1. Polimedicação e suas consequências

Sabe-se que múltiplas patologias culminam na prescrição de vários fármacos resultando, por isso, em polimedicação. Contudo, vários problemas começam a surgir: interações medicamentosas, reações adversas, interação doença-fármaco e fármacos inapropriados ao indivíduo em questão. (90, 91)

1.1.1. Interações medicamentosas e reações adversas em doentes polimedicados

As interações medicamentosas resultam da interação entre os diferentes fármacos, levando à diminuição ou exacerbação dos seus efeitos. Estas interações podem resultar em diminuição da eficácia do tratamento ou em toxicidade. (92) As reações adversas são definidas como eventos previsíveis ou imprevisíveis e nocivos para o doente, estando relacionadas com a dose do medicamento usado. (93, 94)

As interações medicamentosas podem ser classificadas em minor, moderadas, major e muito severas, ou seja, desde interação pouco relevante até interação tal que a administração concomitante dos fármacos é contraindicada. Num estudo de Petrini *et al.* num total de 188 doentes com mais de 75 anos, 92 indivíduos, correspondendo a 48,9% da população do estudo, encontravam-se perante pelo menos uma interação medicamentosa considerada grave a muito grave. É notório salientar que, segundo este estudo, os fármacos mais representativos a nível de interações graves a muito graves são a furosemida, o ácido acetilsalicílico, o escitalopram e a sertralina e, tendo em conta a minha experiência como estagiária comunitária, são fármacos recorrentemente prescritos. (95)

As reações adversas estão intimamente relacionadas com a condição do doente – morbilidades, situação geriátrica, idade, debilidade metabólica e cognitiva e polimedicação – sendo críticas na manutenção da hemostasia e equilíbrio do estado de saúde dos doentes mais

envelhecidos. (89, 91) Devido a uma diminuição da capacidade metabólica nos idosos, bem como variações na farmacocinética e na capacidade de eliminar os metabolitos resultantes da metabolização, aumenta o risco desta população ser exposta ao fenómeno de toxicidade. Para além disso, os idosos são suscetíveis de desenvolver confusão mental e apresentarem múltiplas patologias crónicas, sendo polimedicados para tratar as mesmas. Por conseguinte, é evidente, nesta realidade, a dificuldade de gerir os diferentes fármacos e as tomadas corretas, culminando assim em erros e desajuste das doses inicialmente prescritas, não havendo, portanto, um controle correto da dose terapêutica. (94)

Sendo assim, e considerando estes dados, é importante existir uma monitorização de todos os fatores que possam resultar num estado de saúde de risco. Para isso, tem de existir um esforço estratégico para se contornar o risco de iatrogenia, intrínseco às reações adversas medicamentosas. Notavelmente, é necessário fazer uma revisão da medicação e ter por base as reações adversas de maior risco associadas, assumindo futuramente o melhor risco-benefício da terapêutica instituída. (94)

1.1.2. Interação doença-fármaco e fármacos prescritos inapropriadamente

Um paciente que apresente numerosas patologias, sendo na sua maioria doenças crónicas, e estando medicado para tratá-las, é extremamente desafiante a prescrição de outros medicamentos que podem pôr em causa a condição do doente. Assim sendo, podem existir interações doença-fármaco plausíveis de condicionar o doente. Um caso muito particular, e reportado na literatura, é a interação da aspirina 100 mg com a úlcera gástrica, sendo a aspirina um potenciador do desenvolvimento e agravamento da úlcera. Existem 2 mecanismos pelos quais a aspirina pode agravar a condição existente: pela diminuição de produção de prostaglandinas que são protetoras a nível estomacal e pela inibição de tromboxano, que leva a uma disfunção na agregação plaquetária, levando a um descontrolo ao nível do sangramento. É sabido que a aspirina 100 mg é prescrita muitas vezes em doentes crónicos, apresentando certas comorbilidades tais como: angina de peito estável, na prevenção de um novo episódio de enfarte do miocárdio, prevenção de trombozes, entre outras. (96) Sendo a aspirina 100 mg prescrita nestas condições, é muito recorrente este fármaco estar descrito no regime terapêutico de muitos idosos, sendo a interação aspirina-úlcera gástrica uma das mais reportadas em adultos mais velhos. (54) Um estudo de Hanlon *et al.* verificou que 16% da população estudada apresentava o risco de desenvolver uma interação fármaco-doença e, mais uma vez, é concluído neste estudo que a interação mais comumente reportada é a aspirina com úlcera péptica já instalada, sem existir qualquer proteção gástrica. (97)

Dentro da preocupação das interações entre fármacos e as doenças existentes num doente, muitas vezes surgem fármacos indevidamente prescritos que podem, inevitavelmente, pôr em causa a saúde de um indivíduo. São reportadas nos Estados Unidos prescrições médicas erradas

e inapropriadas que põem em causa a saúde dos doentes tanto que a toma de fármacos de forma inapropriada é a terceira causa de morte, a seguir a doenças cardiovasculares e cancro no país. (98) É habitual a prescrição de fármacos indevidamente em idosos polimedicados, potenciando reações adversas e desencadeando efeitos nefastos na saúde dos mesmos. (99)

2. Adesão à terapêutica

A Organização Mundial de Saúde estipulou que a adesão à terapêutica é “a medida em que o paciente segue as instruções médicas”, implicando comportamentos individuais para se atingir o objetivo terapêutico: monitorização dos valores de glicemia, toma da medicação corretamente, presença nas consultas médicas, mudança dos hábitos alimentares e de atividade física são algumas referências de comportamentos a desenvolver para se obter o melhor estado de saúde individual. Como a adesão à terapêutica implica a aceitação por parte do doente as recomendações clínicas, uma boa relação entre os doentes e os profissionais de saúde aumenta a probabilidade de se gerar uma boa resposta clínica. (100) Contudo, e considerando os doentes idosos como a população mais polimedicada, o problema já se transcende para uma realidade de confusão mental e perda da função cognitiva normal que cria barreiras à adesão à terapêutica. Um estudo envolvendo 500 participantes, em que 69,4% tinham hipertensão, 9,0% tinham diabetes mellitus e 21,6% apresentavam ambas as patologias, concluiu que a adesão à terapêutica envolvia também outros fatores – literacia da população, impulsão para parar a terapêutica por se sentirem melhores, situação socioeconómica e terem um cuidador que auxilia na terapêutica. (101, 102)

Segundo uma publicação da Organização Mundial de Saúde sobre a adesão a terapêuticas a longo-prazo, existem 5 potenciais vertentes que afetam diretamente a adesão à terapêutica: fatores relacionados com o doente, relacionados com a sua própria condição de saúde, relacionados com a terapêutica instituída, fatores sociais e económicos e fatores relacionados com o sistema de saúde. A raça é um subfator socioeconómico determinante da adesão à terapêutica, tal como a guerra e a própria idade. (100) Relativamente ao sistema de saúde em si, a possibilidade de existirem prescrições a longo-prazo para patologias crónicas pode pôr em causa a adesão à terapêutica. Isto porque existe diminuição da monitorização dos doentes e do contacto médico-doente, levando a uma dessensibilização para a continuação da terapêutica. (103) Gavrilova *et al.* realizaram um estudo, recolhendo informação em 12 farmácias comunitárias a uma população total de 187 participantes. Nesse estudo foi calculado o nível de adesão à terapêutica através da escala de Mosrisky de adesão à terapêutica sendo o resultado considerado de não-adesão. Isto porque, apesar dos doentes terem consciência dos problemas de saúde, maior parte considera que se esquecem das tomas ou receiam efeitos adversos comprometedores para a saúde. Para além disso, um dos fatores mais relatados para a não-adesão é a multiplicidade do regime terapêutico e dificuldade na seleção dos fármacos a tomar. (104)

A própria falta de adesão à terapêutica pode culminar num desequilíbrio no estado de saúde, desenvolvendo-se um quadro de morbilidade que pode resultar, em situação extrema, em hospitalização e morte. (90, 91) No sentido de se ajustar a adesão à terapêutica, novas estratégias têm vindo a ser estudadas. Um estudo de Reach *et al.* assenta o papel dos médicos como essencial no processo, através da boa relação médico-doente, no sentido de ser explicada a necessidade do regime terapêutico estipulado e ter a empatia de entender a necessidade e preocupações dos doentes, fazendo com que as mesmas sejam valorizadas e aumentando a confiança no médico. Para além disso, criar hábitos na rotina dos doentes para as tomas dos medicamentos torna mais fácil a adesão à terapêutica, bem como doses mais simplificadas. (105)

3. A estratégia *single-pill* na simplificação do regime terapêutico, na adesão à terapêutica e na diminuição de comorbilidades

Como já elucidado anteriormente, a população idosa é a mais passível de ser polimedicada devido à complexidade de patologias que se instalam com a idade, mas que é passível de conferir qualidade de vida aos doentes. Devido ao fator idade, várias comorbilidades começam a tomar lugar, essencialmente a confusão mental e a situação geriátrica que acabam por sensibilizar a população mais idosa. Ora, a polimedicação pode ser um problema, porque diferentes regimes terapêuticos, com diferentes doses culminam numa situação complexa, considerando esta faixa etária mais debilitada. Assim sendo, novas estratégias têm sido estudadas e, desta forma, a estratégia *single-pill* tem tomado lugar no tratamento de várias patologias. O *single-pill*, como a própria definição introduz, é a designação dada à conjugação de 2 ou mais fármacos apenas numa forma farmacêutica, diminuindo assim a complexidade dos regimes terapêuticos, com a finalidade de simplificá-los e aumentar a adesão à terapêutica.

3.1. As vantagens da estratégia *single-pill* em doenças cardiovasculares e com estas relacionadas

A hipertensão é uma doença considerada “silenciosa” na medida em que praticamente não manifesta sintomas, sendo usualmente confirmada através da medição da pressão arterial. Há fatores de risco que interferem diretamente com esta patologia, tais como a idade, predisposição genética, obesidade, inatividade física, elevada ingestão de sal e beber álcool sem moderação. (106) A hipertensão é o termo que define a elevada pressão arterial, igual ou superior a 140/90 mmHg. É uma doença que na Europa afeta entre 35-40% da população europeia e, em Portugal, atinge 42,6%, havendo ainda muitos doentes que, apesar de medicados, estão não controlados. (107)

É possível verificar na literatura vários estudos que enfatizam os benefícios da implementação de estratégias *single-pill* como um método para aumentar a adesão à terapêutica, da eficácia dos fármacos e diminuição da decadência do estado de saúde. Para além disso e também importante ao nível da relação custo-benefício, os custos mais baixos são transversais à estratégia *single-pill*. Os autores de um estudo controlo duplamente cego randomizado estudaram 591 participantes (figura 3). Os primeiros resultados foram obtidos após 12 semanas e apenas uma fração da população inicial prosseguiu no estudo até após 12 meses. A população elegível concentrava apenas adultos com idade igual ou superior a 18 anos e tinham de obedecer ao critério de hipertensão. Os participantes foram divididos em 2 grupos, o grupo de intervenção e o grupo controlo, sendo que o grupo de intervenção foi submetido, inicialmente, ao *single-pill* constituído por 4 substâncias ativas anti-hipertensivas diferentes e em doses distintas – 37,5 mg de irbesartan, 1,25 mg de amlodipina, 0,625 mg de indapamida e 2,5 mg de bisoprolol. O grupo controlo teve acesso a um fármaco análogo ao anteriormente referido, mas este apenas contendo 150 mg de irbesartan, e placebo. É possível constatar que a administração do medicamento contendo as 4 substâncias ativas potenciou uma redução da tensão arterial de 83,5% e 79,4% nas semanas 12 e 52, respetivamente. Comparando com o grupo controlo, a diminuição foi de apenas 58,1% e 57,3% para as semanas 12 e 52, respetivamente, para a forma farmacêutica contendo apenas irbesartan. Infere-se assim que a combinação das 4 substâncias ativas *versus* monoterapia com irbesartan é mais efetiva na diminuição da pressão arterial. Importante referir que quando existe a adição de mais fármacos ao regime terapêutico, a redução da hipertensão é mais baixa, tanto no grupo de intervenção, como no controlo, após as 12 e 52

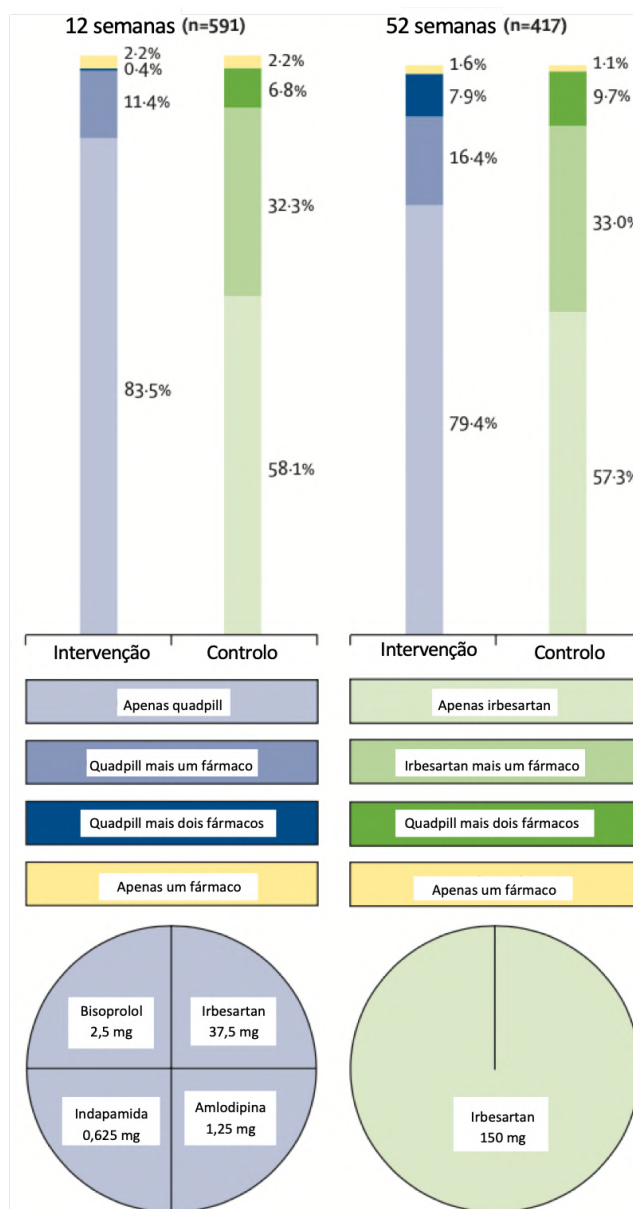


Figura 3 - Diminuição da pressão arterial após 12 semanas e 52 semanas, tendo em conta 4 diferentes regimes terapêuticos. Adaptado de (32).

do medicamento contendo as 4 substâncias ativas potenciou uma redução da tensão arterial de 83,5% e 79,4% nas semanas 12 e 52, respetivamente. Comparando com o grupo controlo, a diminuição foi de apenas 58,1% e 57,3% para as semanas 12 e 52, respetivamente, para a forma farmacêutica contendo apenas irbesartan. Infere-se assim que a combinação das 4 substâncias ativas *versus* monoterapia com irbesartan é mais efetiva na diminuição da pressão arterial. Importante referir que quando existe a adição de mais fármacos ao regime terapêutico, a redução da hipertensão é mais baixa, tanto no grupo de intervenção, como no controlo, após as 12 e 52

semanas. Portanto o objetivo terapêutico é mais efetivo com a administração do *single-pill* com as 4 substâncias ativas diferentes, relativamente à monoterapia com irbesartan 150 mg. (108)

Outro critério avaliado e igualmente crucial é estabelecer os custos mais baixos nas terapêuticas prescritas, avaliando assim a relação custo-benefício mais favorável. Dispondo paralelamente de 2 grupos, em que um segue o regime terapêutico *single-pill* e outro o regime terapêutico tradicional, com vários fármacos usados no tratamento de doenças de foro cardiovascular, foi possível concluir o regime *single-pill* é mais benéfico no que toca a adesão à terapêutica, melhorando os objetivos terapêuticos. Relativamente aos custos, estes são notórios comparando os dois diferentes grupos, estando o regime *single-pill* associado a custos consideravelmente mais baixos. (109) Um estudo de Rea *et al.* investigou a utilização de *single-pill*, contendo na sua constituição perindopril, amlodipina e indapamida *versus* a associação de um inibidor da enzima conversora da angiotensina, um inibidor dos canais de cálcio e um diurético, onde duas destas substâncias ativas mencionadas estão presentes apenas num comprimido e o terceiro é administrado individualmente. Os autores concluíram que a adesão à terapêutica foi claramente superior com o regime *single-pill*, confirmando que é possível atingir ótimos fins terapêuticos a longo prazo, para além de custos económicos mais reduzidos, uma vez que, por exemplo, a hipertensão é uma doença crónica. (110) Na disfunção dislipidémica são também reportadas as vantagens da conjugação, em *single-pill*, de uma estatina e ezetimiba. Mais uma vez é verificada a adesão em maior número quando existe acesso ao regime *single-pill* ao invés da administração separada destes dois fármacos. Verificaram também que o fator idade é condicionante na adesão à terapêutica, sendo o sexo feminino mais propenso a aderir à terapêutica. Doentes idosos, com mais de 65 anos, fazem parte de uma subpopulação que aderiu em 112%. (111)

3.2. Formas farmacêuticas mais convenientes para compilar as diferentes substâncias ativas

Relativamente às formas farmacêuticas mais adequadas para se fazer a conjugação das diferentes substâncias ativas, existe a possibilidade de se fazer em cápsulas e comprimidos. Os comprimidos, comparativamente às cápsulas, são passíveis de integrar elevadas doses, para além de serem mais estáveis e mais económicos. Contudo, o conteúdo dos comprimidos é mais lentamente absorvido e, portanto, o efeito terapêutico demorará mais tempo a ser atingido. As cápsulas são passíveis de permitirem o efeito terapêutico mais rapidamente, mas apenas permitem armazenar baixas doses medicamentosas, para além de terem um custo mais elevado de produção. (112)

Nesta temática do *single-pill* é importante frisar o objetivo de serem compiladas diferentes doses de fármacos diferentes, sendo, por isso, necessária a escolha de uma forma farmacêutica que o permita. Portanto, os comprimidos são a forma farmacêutica mais adequada

para se levar a cabo a estratégia *single-pill*. Para além disto, estes são de mais baixo custo, existindo também a possibilidade de se produzirem comprimidos com diferentes formas de libertação. (113)

4. Conclusão e perspectivas futuras

Dado o aumento da esperança média de vida como uma verdade universal, para sustentar isso é sabido que as pessoas vivem mais porque a ciência evoluiu nesse sentido. Assim sendo, nos dias de hoje é possível ter acesso a uma panóplia de fármacos que permitem travar e tratar várias patologias, evitando que as pessoas morram mais cedo. Por conseguinte, os doentes, com o avançar da idade, desenvolvem patologias crónicas que exigem o cumprimento de uma terapêutica crónica, a longo prazo. Logo, situações de polimedicação (mais que 5 fármacos) tornam-se frequentes, uma vez que múltiplas patologias implicam diversos fármacos. Inerente à própria polimedicação podem surgir reações adversas, interações medicamentosas, interações fármaco-doença e até planos terapêuticos indevidos. Para contornar eventos danosos para o doente, é necessária uma monitorização atenta e cuidada de cada indivíduo e optar pelos fármacos que promovam um risco-benefício mais vantajoso para o doente.

Os doentes polimedicados são, muitas vezes, passíveis de não aderir ao regime terapêutico, seja pela complicação da quantidade medicamentosa ou pela confusão mental na escolha/seleção dos fármacos nos diferentes horários. Como referido, os idosos são muito suscetíveis de desenvolver quadros de confusão mental e patologias que comprometem o foro psicológico dos mesmos, dificultando a flexibilidade para selecionar os diferentes fármacos. Com o objetivo de facilitar e auxiliar esta população a contornar esse tipo de dificuldades, surgem novas estratégias, como é o caso da estratégia *single-pill*, em que, em apenas um comprimido é possível fazer a conjugação de várias substâncias ativas com a finalidade de tratar diferentes patologias crónicas, diminuindo a polimedicação. Na literatura estão presentes vários estudos que explicam a estratégia *single-pill* em várias patologias crónicas, principalmente no caso da hipertensão, em que nesta, por vezes, é necessário fazer a combinação de vários fármacos para se atingir um valor de tensão arterial ideal. Como mencionado, esta estratégia traz várias vantagens, nomeadamente a simplificação dos regimes terapêuticos, tornando-se mais fácil para os idosos, o aumento da própria adesão à terapêutica que leva, por si só, a uma diminuição de comorbilidades. Para além disso, a diminuição dos custos económicos comparativamente a regimes que envolvam vários fármacos individualmente é também uma vantagem subjacente à estratégia *single-pill*.

Conclusão global

Após o término do estágio curricular que teve lugar durante 6 meses, é evidente o meu crescimento enquanto profissional e enquanto pessoa. Desenvolvi várias competências, através das quais fui desafiada a progredir. Foram 6 meses de muito desenvolvimento intelectual, onde coloquei vários conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos do curso Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Para além disso, outras valências foram desenvolvidas tanto no estágio em farmácia hospitalar, que neste caso foi promovido através do plano Erasmus+ em Bolonha, como em farmácia comunitária.

Em farmácia hospitalar foi possível vivenciar uma realidade diferente da de Portugal, onde conheci procedimentos muito importantes a nível científico, no geral, e farmacêutico, em particular. Foram 3 meses de absorção de novos conhecimentos e já a partir daí tive a oportunidade de contactar com os doentes, nomeadamente doentes oncológicos. Vivi próxima a uma realidade crucial do papel farmacêutico na execução e resolução de procedimentos importantes, em prol do melhor para o utente através do aconselhamento farmacêutico, que é o cerne da atividade farmacêutica. Não menos importante, experienciei outras realidades em contexto hospitalar, onde foi possível perceber o papel do farmacêutico hospitalar como fundamental na execução de tarefas e no cumprimento de boas práticas de farmácia.

Em farmácia comunitária são vários os desafios vivenciados. Desde à receção de encomendas, logística de armazenamento, realização de PIM e MM até ao atendimento e aconselhamento farmacêutico, os farmacêuticos comunitários são profissionais de saúde muito completos na realização destas tarefas. No meu estágio curricular foi possível passar por todas essas atividades e graças a toda equipa da FO, foi possível adquirir diferentes conhecimentos e trabalhar ativamente na realização das várias tarefas. Foram também 3 meses de aplicação de muitos conhecimentos, de muitos ganhos profissionalmente e de criação de bases muito coesas que me permitirão exercer a atividade farmacêutica de forma distinta.

Após estes 6 meses, tenho a percepção clara que foi uma jornada de um culminar de aquisição de muitos conhecimentos que me irão permitir ser uma farmacêutica suficientemente ágil no contornar das diferentes contrariedades impostas no futuro. Para além dos conhecimentos, é importante frisar a importância da farmácia comunitária e dos farmacêuticos comunitários no aconselhamento e no apoio que muitas vezes os utentes necessitam. Ao nível hospitalar ganhei valências extremamente enriquecedoras a nível profissional e pessoal. Termina então o meu estágio curricular com a noção que muitos desafios vêm a caminho e espero freneticamente pela eventualidade próxima de exercer esta profissão, ao fim dos imensos 5 anos de uma excelente jornada, o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Bibliografia

1. Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Med Clin North Am.* 2020;104(1):109-28.
2. Thakker RA, Salazar L, Jazar DA, Bhakta P, Baker B, Patel C, et al. Coronary Artery Disease and Aspirin Intolerance: Background and Insights on Current Management. *Cardiol Ther.* 2022;11(2):175-83.
3. Kang SY, Seo J, Kang HR. Desensitization for the prevention of drug hypersensitivity reactions. *Korean J Intern Med.* 2022;37(2):261-70.
4. Cortellini G, Caruso C, Romano A. Aspirin challenge and desensitization: how, when and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(4):247-54.
5. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;145(1):16-27.
6. Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. *Global & Regional Health Technology Assessment.* 2017;4(1):grhta.5000258.
7. Wilson MR, Bergman A, Chevrou-Severac H, Selby R, Smyth M, Kerrigan MC. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ.* 2018;19(2):229-40.
8. Bravo Vergel Y, Sculpher M. Quality-adjusted life years. *Pract Neurol.* 2008;8(3):175-82.
9. Battat R, Ma C, Jairath V, Khanna R, Feagan BG. Benefit-Risk Assessment of Vedolizumab in the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Drug Saf.* 2019;42(5):617-32.
10. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, Garcia-Lopez S, Lopez-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm.* 2018;40(6):1411-9.
11. Fenu E, Lukyanov V, Acs A, Radu X, Stypa S, Fischer A, et al. Cost Effectiveness of Subcutaneous Vedolizumab for Maintenance Treatment of Ulcerative Colitis in Canada. *Pharmacoecon Open.* 2022;6(4):519-37.
12. Li W, Guo L, Liu Y, Dong L, Yang L, Chen L, et al. Potential Unreliability of Uncommon ALK, ROS1, and RET Genomic Breakpoints in Predicting the Efficacy of Targeted Therapy in NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2021;16(3):404-18.
13. World Health Organization. Cancer Today. WHO Official Site, 2020. Available from: <https://gco.iarc.fr/> Accessed [25 Feb 2023].
14. Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Viale G, Trapani D, et al. Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;133:171-82.

15. Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013;98(6):236-8.
16. Hess JF, Kohl TA, Kotrova M, Ronsch K, Paprotka T, Mohr V, et al. Library preparation for next generation sequencing: A review of automation strategies. Biotechnol Adv. 2020;41:107537.
17. Shen Z, Qiu B, Li L, Yang B, Li G. Targeted therapy of RET fusion-positive non-small cell lung cancer. Front Oncol. 2022;12:1033484.
18. Drusbosky LM, Rodriguez E, Dawar R, Ikpeazu CV. Therapeutic strategies in RET gene rearranged non-small cell lung cancer. J Hematol Oncol. 2021;14(1):50.
19. Verbali Commissione Regionale farmaco. Salute. (n.d.), from <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/ptr/archivio/verbali-commissione-regionale-farmaco>
20. U.S. National Library of Medicine. Selpercatinib. National Center for Biotechnology Information, 2023. PubChem Compound Database. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Selpercatinib> Accessed [29 April 2023].
21. Roskoski R, Jr., Sadeghi-Nejad A. Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers. Pharmacol Res. 2018;128:1-17.
22. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(5):497-530.
23. Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023;41(2):385-94.
24. L'Informatore Farmaceutico - Home. Codifa. (n.d.). Retrieved March 4, 2023, from https://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp?id_scheda=3770441
25. Accord Healthcare S.L.U. Resumo das Características do Medicamento do Accofil®. InfoMed - INFARMED, 2019. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/accofil-epar-product-information_pt.pdf Accessed [17 Mar 2023].
26. Genzyme Europe B.V. Resumo das Características do Medicamento do Mozobil®. InfoMed - INFARMED, 2014. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mozobil-epar-product-information_pt.pdf Accessed [19 Mar 2023].
27. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(5):599-634.
28. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. Br J Hosp Med (Lond). 2019;80(1):33-9.
29. Hill GR, Koyama M. Cytokines and costimulation in acute graft-versus-host disease. Blood. 2020;136(4):418-28.

30. Zeiser R. Advances in understanding the pathogenesis of graft-versus-host disease. *Br J Haematol.* 2019;187(5):563-72.
31. Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2167-79.
32. Martinez-Cibrian N, Zeiser R, Perez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. *Blood Rev.* 2021;48:100792.
33. Ordem dos Farmacêuticos. Boas práticas de farmácia comunitária, 2018. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/> Accessed [17 July 2023].
34. INFARMED. Portaria n.o 769/2004, de 1 de Julho, Legislação Farmacêutica Compilada, 2004. Available from: <https://www.infarmed.pt/> [20 July 2023].
35. PubChem. Salicylic Acid. [Online] Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> [Accessed 15 July 2023].
36. Sayin Z, Ucan US, Sakmanoglu A. Antibacterial and Antibiofilm Effects of Boron on Different Bacteria. *Biol Trace Elem Res.* 2016;173(1):241-6.
37. Fletcher NM, Harper AK, Memaj I, Fan R, Morris RT, Saed GM. Molecular Basis Supporting the Association of Talcum Powder Use With Increased Risk of Ovarian Cancer. *Reprod Sci.* 2019;26(12):1603-12.
38. Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(4):788-92.
39. Théa. Hyabak®. Available from: https://thea.pt/sites/default/files/rcm_e_fi/ifu_hyabak.pdf Accessed [20 July 2023].
40. Théa. Thealoz Duo®. Available from: https://thea.pt/sites/default/files/rcm_e_fi/thealoz_duo.pdf [Accessed 19 July 2023].
41. National Eye Institute. Dry Eye, 2022. [Online] Available from: <https://www.nei.nih.gov/> [Accessed 15 July 2023].
42. Hessen M, Akpek EK. Dry eye: an inflammatory ocular disease. *J Ophthalmic Vis Res.* 2014;9(2):240-50.
43. Instituto Pharmcare. Protocolo de Indicação Farmacêutica no Olho Seco. Farmácia Distribuição 2023 (364).
44. Ordem dos Farmacêuticos. Preparação Individualizada da Medicação (PIM), 2018. [Online] Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/> [Accessed 2 Aug 2023].
45. Serviço Nacional de Saúde. Esperança de vida aumenta, 2021. [Online] Available from: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2021/09/24/esperanca-de-vida-aumenta/> [Accessed 21 July 2023].

46. Grünenthal S.A. Resumo das Características do Medicamento Nexium®. InfoMed – INFARMED. 2010. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
47. Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda. Resumo das Características do Medicamento Lasix®. InfoMed – INFARMED. 2006. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
48. Generis Farmacêutica, S.A. Resumo das Características do Medicamento Escitalopram Generis. InfoMed – INFARMED. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
49. Zentiva Portugal, Lda. Resumo das Características do Medicamento Carzap®. InfoMed – INFARMED. 2020. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
50. Merck, S.A. Resumo das Características do Medicamento Concor®. InfoMed – INFARMED. 2001. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
51. Krka, d.d., Novo mesto. Resumo das Características do Medicamento Memantina Krka. InfoMed – INFARMED. 2017. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
52. BGP Products, Unipessoal Lda. Resumo das Características do Medicamento Betaserc®. InfoMed – INFARMED. 2004. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
53. Alter Genéricos – Comercialização de Produtos Genéricos, Lda. Resumo das Características do Medicamento Atorvastatina Alter. InfoMed – INFARMED. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
54. Bayer Portugal, Lda. Resumo das Características do Medicamento Aspirina GR®. InfoMed – INFARMED. 2004. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
55. Sandoz Farmacêutica, Lda. Resumo das Características do Medicamento Metformina Sandoz. InfoMed – INFARMED. 2004. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/> Accessed [2 Aug 2023].
56. J. Louten. Human Immunodeficiency Virus. In: J. Leonard (ed.), Essential Human Virology. Academic Press, 2016, pp.193-211.
57. World Health Organization. Sexually transmitted infections (STIs), 2023. [Online] Available from: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis)) [Accessed 20 July 2023].
58. World Health Organization. HIV and AIDS, 2023. [Online] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> [Accessed 21 July 2023].

59. EACS Guidelines version 11.1, October 2022. Available from: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf [Accessed 22 July 2023].
60. McLaren PJ, Fellay J. HIV-1 and human genetic variation. *Nat Rev Genet.* 2021;22(10):645-57.
61. Smyth RP, Davenport MP, Mak J. The origin of genetic diversity in HIV-1. *Virus Res.* 2012;169(2):415-29.
62. Nomaguchi M, Doi N, Koma T, Adachi A. HIV-1 mutates to adapt in fluxing environments. *Microbes Infect.* 2018;20(9-10):610-4.
63. World Health Organization. Prevalence of HIV among adults aged 15 to 49 (%). [Online] Available from: [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-hiv-among-adults-aged-15-to-49-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-hiv-among-adults-aged-15-to-49-(-)) [Accessed 23 July 2023].
64. World Health Organization. HIV – Number of people dying from HIV-related causes, 2022. [Online] Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/number-of-deaths-due-to-hiv-aids> [Accessed 23 July 2023].
65. Jackson-Best F, Edwards N. Stigma and intersectionality: a systematic review of systematic reviews across HIV/AIDS, mental illness, and physical disability. *BMC Public Health.* 2018;18(1):919.
66. Consolidated guidelines on HIV, viral hepatitis and STI prevention, diagnosis, treatment and care for key populations. Geneva: World Health Organization; 2022.
67. Embleton L, Logie CH, Ngure K, Nelson L, Kimbo L, Ayuku D, et al. Intersectional Stigma and Implementation of HIV Prevention and Treatment Services for Adolescents Living with and at Risk for HIV: Opportunities for Improvement in the HIV Continuum in Sub-Saharan Africa. *AIDS Behav.* 2023;27(Suppl 1):162-84.
68. World Health Organization. Refugee and migrant health. [Online] Available from: https://www.who.int/health-topics/refugee-and-migrant-health#tab=tab_1 [Accessed 25 July 2023].
69. Pimentel V, Pingarilho M, Alves D, Diogo I, Fernandes S, Miranda M, et al. Molecular Epidemiology of HIV-1 Infected Migrants Followed up in Portugal: Trends between 2001-2017. *Viruses.* 2020;12(3).
70. Gosselin A, Ravalihasy A, Pannetier J, Lert F, Desgrees du Lou A, Group PS. When and why? Timing of post-migration HIV acquisition among sub-Saharan migrants in France. *Sex Transm Infect.* 2020;96(3):227-31.
71. Chappell E, Kohns Vasconcelos M, Goodall RL, Galli L, Goetghebuer T, Noguera-Julian A, et al. Children living with HIV in Europe: do migrants have worse treatment outcomes? *HIV Med.* 2022;23(2):186-96.
72. Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral da Saúde/Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Infecção por VIH em Portugal – 2022. Lisboa: DGS/INSA; 2022

73. Miguel Manso. Mais de metade dos jovens portugueses admite fazer sexo sem preservativo, 2022. [Online] Available from: <https://www.publico.pt/2022/04/28/sociedade/noticia/metade-jovens-admite-sexo-preservativo-2004097> [Accessed 15 Aug 2023].
74. Joana Pereira Bastos. Mais de 60% dos jovens têm relações sexuais sem preservativo, 2022. [Online] Available from: <https://expresso.pt/sociedade/2018-01-20-Mais-de-60-dos-jovens-tem-relacoes-sexuais-sem-preservativo> [Accessed 15 Aug 2023].
75. Aventura Social. A Sexualidade dos Jovens Portugueses, 2011. [Online] Available from: https://aventurasocial.com/dt_portfolios/a-sexualidade-dos-jovens-portugueses/ [Accessed 16 Aug 2023].
76. Benedicto AM, Fuster-Martinez I, Tosca J, Esplugues JV, Blas-Garcia A, Apostolova N. NNRTI and Liver Damage: Evidence of Their Association and the Mechanisms Involved. *Cells*. 2021;10(7).
77. SNS 24. Prevenção da infeção por VIH, 2023. [Online] Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih/prevencao-da-infecao-por-vih/> [Accessed 20 Aug 2023].
78. Parikh UM, McCormick K, van Zyl G, Mellors JW. Future technologies for monitoring HIV drug resistance and cure. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017;12(2):182-9.
79. Bandera A, Gori A, Clerici M, Sironi M. Phylogenies in ART: HIV reservoirs, HIV latency and drug resistance. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;48:24-32.
80. Nkulu-Kalengayi FK, Jonzon R, Deogan C, Hurtig AK. Evidence and gaps in the literature on HIV/STI prevention interventions targeting migrants in receiving countries: a scoping review. *Glob Health Action*. 2021;14(1):1962039.
81. Maseng MJ, Tawe L, Thami PK, Moyo S, Kasvosve I, Novitsky V, et al. The role of CYP2B6 516G>T polymorphism on efavirenz/nevirapine toxicity. Implications on treatment outcomes: Lessons from Botswana. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(17):e29066.
82. Iacob SA, Iacob DG, Jugulete G. Improving the Adherence to Antiretroviral Therapy, a Difficult but Essential Task for a Successful HIV Treatment-Clinical Points of View and Practical Considerations. *Front Pharmacol*. 2017;8:831.
83. Ware NC, Wyatt MA, Pisarski EE, Bwana BM, Orrell C, Asiimwe S, et al. Influences on Adherence to Antiretroviral Therapy (ART) in Early-Stage HIV Disease: Qualitative Study from Uganda and South Africa. *AIDS Behav*. 2020;24(9):2624-36.
84. Navarrete J, Yuksel N, Schindel TJ, Hughes CA. Sexual and reproductive health services provided by community pharmacists: a scoping review. *BMJ Open*. 2021;11(7):e047034.
85. Koester KA, Saberi P, Fuller SM, Arnold EA, Steward WT. Attitudes about community pharmacy access to HIV prevention medications in California. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2020;60(6):e179-e83.

86. Myers JE, Farhat D, Guzman A, Arya V. Pharmacists in HIV Prevention: An Untapped Potential. *Am J Public Health*. 2019;109(6):859-61.
87. Crawford ND, Myers S, Young H, Klepser D, Tung E. The Role of Pharmacies in the HIV Prevention and Care Continuums: A Systematic Review. *AIDS Behav*. 2021;25(6):1819-28.
88. Unicef for every child. New Evidence on the Impact of Violence on ART Adherence amongst Adolescents Living with HIV, 2022. [Online] Available from: <https://www.unicef.org/esa/documents/new-evidence-impact-violence-art-adherence-amongst-adolescents-living-hiv> [Accessed 22 Aug 2023].
89. Dovjak P. Polypharmacy in elderly people. *Wien Med Wochenschr*. 2022;172(5-6):109-13.
90. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):443-52.
91. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-96.
92. SpringerLink. Drug Interactions, 2016. [Online] Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-27347-1_17 [Accessed 23 Aug 2023].
93. SpringerLink. Adverse Drug Reaction, 2008. [Online] Available from: https://link.springer.com/referenceworkentry/10.1007/978-1-4020-5614-7_63 [Accessed 23 Aug 2023].
94. Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, Carfi A, Onder G. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):463-73.
95. Petrini E, Caviglia GP, Pellicano R, Saracco GM, Morino M, Ribaldone DG. Risk of drug interactions and prescription appropriateness in elderly patients. *Ir J Med Sci*. 2020;189(3):953-9.
96. Nwose EU, Yee KC. Drug-disease interactions: narrative review of aspirin in gastric ulcer. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016;12(9):1081-7.
97. Hanlon JT, Perera S, Newman AB, Thorpe JM, Donohue JM, Simonsick EM, et al. Potential drug-drug and drug-disease interactions in well-functioning community-dwelling older adults. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(2):228-33.
98. Poly TN, Islam MM, Li YJ. Clinical Usefulness of Drug-Disease Interaction Alerts from a Clinical Decision Support System, MedGuard, for Patient Safety: A Single Center Study. *Stud Health Technol Inform*. 2022;290:326-9.
99. Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-96.
100. World Health Organization. Adherence to long-term therapies : evidence for action, 2003. [Online] Available from: <https://iris.who.int/handle/10665/42682> [Accessed 25 Aug 2023].
101. Parra DI, Romero Guevara SL, Rojas LZ. Influential Factors in Adherence to the Therapeutic Regime in Hypertension and Diabetes. *Invest Educ Enferm*. 2019;37(3).

102. Hyvert S, Yailian AL, Haesebaert J, Vignot E, Chapurlat R, Dussart C, et al. Association between health literacy and medication adherence in chronic diseases: a recent systematic review. *Int J Clin Pharm*. 2023;45(1):38-51.
103. Chuang YW, Deng CY, Pu C. Medication Adherence in Chronic Prescription Policy: An Analysis of Population-Based Data. *Asia Pac J Public Health*. 2023;35(5):396-8.
104. Gavrilova A, Bandere D, Rutkovska I, Smits D, Maurina B, Poplavska E, et al. Knowledge about Disease, Medication Therapy, and Related Medication Adherence Levels among Patients with Hypertension. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(11).
105. Reach G, Benarbia L, Bruckert E, Kevorkian JP, Farnier M, Mourad JJ, et al. Intentionality in adherence to long-term therapies. Results from an online survey of 3,001 patients with cardio-metabolic pathologies in France. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:1739-53.
106. World Health Organization. Hypertension, 2023. [Online]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension> [Accessed 27 Aug 2023].
107. SNS 24. Hipertensão arterial, 2023. [Online] Available from: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/#o-que-e-a-hipertensao-arterial> [Accessed 27 Aug 2023].
108. Chow CK, Atkins ER, Hillis GS, Nelson MR, Reid CM, Schlaich MP, et al. Initial treatment with a single pill containing quadruple combination of quarter doses of blood pressure medicines versus standard dose monotherapy in patients with hypertension (QUARTET): a phase 3, randomised, double-blind, active-controlled trial. *Lancet*. 2021;398(10305):1043-52.
109. Wilke T, Weisser B, Predel HG, Schmieder RE, Wassmann S, Gillessen A, et al. Effects of cardiovascular single pill combinations compared with identical multi-pill therapies on healthcare cost and utilization in Germany. *J Comp Eff Res*. 2022;11(6):411-22.
110. Rea F, Morabito G, Savare L, Pathak A, Corrao G, Mancia G. Adherence and related cardiovascular outcomes to single pill vs. separate pill administration of antihypertensive triple-combination therapy. *J Hypertens*. 2023;41(9):1466-73.
111. Rea F, Savare L, Corrao G, Mancia G. Adherence to Lipid-Lowering Treatment by Single-Pill Combination of Statin and Ezetimibe. *Adv Ther*. 2021;38(10):5270-85.
112. International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. Fast dissolving tablets recent advantages: a review, 2012. [Online] Available from: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.278.5495&rep=rep1&type=pdf> [Accessed 28 Aug 2023].
113. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *Bioimpacts*. 2012;2(4):175-87.

Anexos

Annex 1 – Doctor' request for galenic preparation of different doses of acetylsalicylic acid for an allergic test.

3/01/2023 09:08 FAX 0010000000

SERVIZIO REGIONALE AREA AROMATICA Via S. Maria della Pace 00187 Roma Tel. 06/47851111 Fax 06/47851112	RICHIESTA PREPARAZIONE GALENICA MAGISTRALE/OFFICINALE	NUMERO Rev. 3 Pag. 1/1 Data di applicazione: 23/2/2010
--	--	--

TIMBRE REPARTO/SERVIZIO
 06008235
 AREA SV.P. ALBERTONI-MED. INTERNA
 PISCAGLIA
 SEZIONE A AMBULATORIO 13
 ALLERGOLOGIA PISCAGLIA

ALLA U.O. FARMACIA
☒ LABORATORIO GALENICO
☐ LABORATORIO INIETTABILI
 FAX 4843

Il sottoscritto Dott./Dott.ssa Dott. NERI RAFFAELLA
 C.F. NREFL89M41F137G
 Az. Ospedaliero-Universitaria di Bologna
 U.O. RICHIESTE

La preparazione del seguente prodotto galenico:

NOME PRINCIPIO ATTIVO	<u>Ac. ACETILSALICILICO</u>	cod. SIA	<u>✓</u>
NOME COMMERCIALE		FORMA FARMACEUTICA	
DOSAGGI UNITARI	<u>100 mg</u>	PRODOTTO	
NELLA Q.TA DI (CARTI, CFS, FL)	<u>BUSTINE</u>		
INDICAZIONE TERAPEUTICA/AGNOSTICA	<u>TEST DI TOLLERANZA A FARMACO</u>		
RICHIESTA PER IL GIORNO (DATA)	<u>25/1/23</u>	DURATA TERAPIA (GIORNI)	

Il prodotto descritto è richiesto nella seguente tipologia (barrare la voce di interesse):

☒ farmaco galenico magistrale ☐ farmaco galenico officinale non reperibile in commercio ☐ farmaco in fase di sperimentazione clinica (allegare eventuale documentazione) ☐ farmaco inieffabile in dose personalizzata ☐ sterile ☐ non sterile	BUSTINE 1) Ac. ACETIL 10 mg = 5 BUST 2) n n 25 mg = 5 BUST 3) n n 65 mg = 5 BUST
--	---

Tale prodotto galenico è indispensabile e inestitabile per il trattamento della seguente patologia:

I GLOVONI IL BORNO III LAVENIA

1. nel paziente (nome e cognome): IV TUGNOLI

2. in n. pazienti non ancora individuati. Per la peculiarità della patologia è necessario che il farmaco sia già disponibile in reparto.

Si dichiara che il farmaco verrà somministrato sotto la mia diretta e personale responsabilità, dopo aver acquisito e conservato negli atti il consenso informato sottoscritto di ogni paziente con la relativa generalità.

Data 23/1/23

Annex 2 – PowerPoint presentation “Pharmacoeconomics and patient perspective in the use of medication for the treatment of Ulcerative Colitis and Crohn's disease”.





Pharmacoeconomics and the benefits for patients using medication for Ulcerative Colitis and Crohn's disease treatments



Bárbara Torres | Curricular Internship | 2022/2023

IBD - Inflammatory Bowel Disease

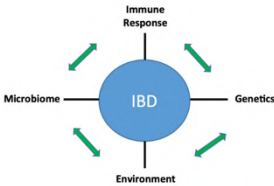


Figure 1: IBD as a result of several factors: microbiome, immune response, genetics and environment. Image taken from (1).

- **Environment and microbiome:** hygiene, gastroenteritis, breast-feeding, antibiotic use when it started early, smoking and diet itself; high levels of *E. Coli* and Bacteroidetes;
- **Immune response:** inflammation pathway.

[1] Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):16-27.

2

IBD - Inflammatory Bowel Disease

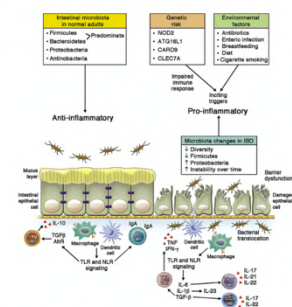


Figure 2: How the entire inflammatory environment develops in IBD, with an unbalance between anti-inflammatory and pro-inflammatory causes. Image taken from (1).

(1) Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145(3):16-27.

- **NOD2:** defensive pathway against commensal microorganisms; mutation leads to a decrease of IL-10 (anti-inflammatory cytokine);
- **ATG16L1:** involved in autophagy regulation $\longleftrightarrow$ **NOD2:** recruiting ATG16L1 to enter into pathogenic bacteria and destroy them;
- **CARD9:** related with Dectin-1 (**CLEC7A domain**). Dectin-1 recognizes fungal cell wall.

IBD: Ulcerative Colitis

- Chronic immune-mediated inflammatory disease;
- Affects the large intestine, specifically the rectum and can also affects part of the colon.



- **Conventional therapy:** 5-aminosalicylates (5-ASA), corticosteroids, immunomodulators;
- **Second and third-line:** Adalimumab, Infliximab and Golimumab.

(2) Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):384-413.
(3) Ruggieri M, Basile M, Armuzzi A, Cocchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget dell'introduzione di Vedolizumab vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. *Global & Regional Health Technology Assessment*. 2017;4(2):ghta.5000238.

IBD: Crohn's Disease

- **Idiopathic inflammatory disease that affects any part of the gastrointestinal tract;**
- Causes abdominal pain, diarrhea, vomiting and or weight loss;
- Increasing of **prevalence and incidence** but new therapies are increasing too.



- **Therapy:** 5-aminosalicylates (5-ASA), immunosuppressants, corticosteroids, antibiotics, anticholinergics and antidiarrheals;
- Biotechnological medicines.

[3] Ruggeri M, Basile M, Armuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment. 2017;4(2):gha.5000258.
[4] Lichtenstein GR, Lofaso EV, Isaacs KL, Regueiro MD, Gerson LB, Sands BE. ACG Clinical Guideline: Management of Crohn's Disease in Adults. Am J Gastroenterol. 2018;113(4):481-517.
[5] Mak WY, Zhao M, Ng SC, Burisch J. The epidemiology of inflammatory bowel disease: East meets west. J Gastroenterol Hepatol. 2020;35(3):380-9.

Analyzing...



Activity-based costing (ABC)

ABC allows calculating the total cost of a product/service, measuring each activity/resource isolated, but directly associated to the activities involved.

ABC was divided in different phases:

- Resource identification;
- Cost measurement;
- Valuation of results.

Costs were divided by therapy phases:

- Induction: first 6 weeks of treatment;
- Maintenance: 1 year (since from end of induction to week 52);
- Maintenance in successive years of therapy.

[3] Ruggeri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment. 2017;4(1):grhta.5000256.

Results

TABELLA 1 - Fasi per l'erogazione delle terapie per la gestione del paziente affetto da colite ulcerosa e malattia di Crohn suddivise per tipologia di farmaco e fase della cura

	Colite ulcerosa				Malattia di Crohn			
	VEDO	IFX originator	IFX biosimilare	ADA/GOL	VEDO	IFX originator	IFX biosimilare	ADA
Accettazione del paziente	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Visita del paziente	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Compilazione del registro	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Dispensazione del farmaco	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Approvvigionamento del farmaco	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Preparazione del farmaco	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Preparazione del paziente	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Somministrazione del farmaco e follow-up	✓	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	✓*
Dimissione del paziente	✓	✓	✓	✓*	✓	✓	✓	✓*

* Valido solo nella fase di induzione; ADA = adalimumab; GOL = golimumab; IFX = infliximab; VEDO = vedolizumab.

All medicines/patients management divided by type of medicine and phase of treatment.

- **Pharmacist:** 15 minutes for subcutaneous medicines (Adalimumab and Golimumab) and 0 minutes for intravenous medications (Infliximab and Vedolizumab);
- **Adalimumab and Golimumab:** patient goes directly to the hospital pharmacy and takes the medication to be administrated at home. Pharmacist takes 17 minutes by dispensation (15 for filling and 2 for dispensing).

[3] Ruggeri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment. 2017;4(1):grhta.5000256.

Results

TABELLA II - Dispendio di tempo (minuti) totale associato alle alternative terapeutiche considerate nell'analisi per le fasi di induzione e mantenimento

Induzione	Minuti/somministrazione	Mantenimento	Minuti/somministrazione
Adalimumab - Colite	183	Adalimumab - Colite	61
Adalimumab - Crohn	163	Adalimumab - Crohn	41
Infliximab	307	Infliximab	187
		Infliximab <i>dose escalation</i>	307
Golimumab	183	Golimumab	61
Vedolizumab - Colite	217	Vedolizumab - Colite	97
Vedolizumab - Crohn	237	Vedolizumab - Crohn	117

- **Adalimumab and Golimumab:** less time spent by professionals (induction phase performed in the hospital - more time);
- **Infliximab and Vedolizumab:** more time spent by professionals in the induction phase.

[3] Ruggeri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment, 2017;4(1):g1rta.5000256.

Results

TABELLA III - Dispendio di tempo (minuti) per singola somministrazione per la gestione del paziente affetto da CU e MC trattato mediante vedolizumab e infliximab (originator e biosimilare)

Colite ulcerosa			
	VEDO (min)	IFX (min)	diff.
Minuti totali	97	187	-90
infermiere	51	141	-90
gastroenterologo	42	42	0
Malattia di Crohn			
	VEDO (min)	IFX (min)	diff.
Minuti totali	117	187	-70
infermiere	51	141	-90
gastroenterologo	62	42	20

diff. = differenziale; IFX = infliximab; VEDO = vedolizumab.

- **Ulcerative Colitis:** Vedolizumab 51 minutes versus Infliximab 141 minutes - decrease in workload for each patient treated;

Standard regimen without dose escalation with an average of six administrations per year, for both Infliximab and Vedolizumab, **nurse saves 540 minutes (9 hours) for Vedolizumab**;

- **Crohn disease:** Infliximab and Vedolizumab administrations implies a **saving of 420 minutes** (less than Ulcerative Colitis) because of a mandatory fulfillment of a requirement by the gastrologist.

[3] Ruggeri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment, 2017;4(1):g1rta.5000256.

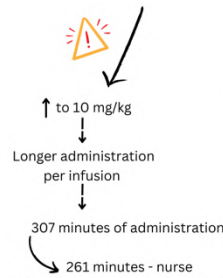
Results

TABELLA IV - Dispendio di tempo (ore) annuale per la gestione del paziente affetto da CU e MC con vedolizumab e con infliximab originator e biosimilare considerando le percentuali di dose escalation della letteratura (15)

Colite ulcerosa			
	VEDO ore	IFX ore	diff. ore (risparmio %)
Ore totali	10,50	30,63	-20,12 (65,71%)
infermiere	5,52	24,09	-18,57 (77,08%)
gastroenterologo	4,55	5,96	-1,41 (23,65%)
Malattia di Crohn			
	VEDO ore	IFX ore	diff. ore (risparmio %)
Ore totali	12,67	30,63	-17,95 (58,62%)
infermiere	5,52	24,09	-18,57 (77,08%)
gastroenterologo	6,71	5,96	0,74 (12,41%)

diff. = differenziale; IFX = infliximab; VEDO = vedolizumab.

- Dose escalation for Infliximab in case of lost of therapeutic response (several options described by doctor)



Vedolizumab > Infliximab
in terms of time spent by
professionals

[3] Ruggieri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment. 2017;4(1):g11a.5000256.

11

Results

TABELLA V - Costo al minuto delle figure professionali coinvolte nell'erogazione dei trattamenti terapeutici oggetto dell'analisi. Fonte: dati INPS 2014 (18)

	Costo/minuto (€)
Gastroenterologo	1,38
Infermiere	0,44
Farmacista	0,92
Supporto amministrativo	0,33

- Ending the ABC process: **extrapolation** from INPS 2014 (18) data;
- Cost of material** involved in administration - infusion rate (14,99€).

TABELLA VI - Costo per fase di erogazione delle cure a base di adalimumab, infliximab, golimumab e vedolizumab per singola somministrazione senza dose escalation

	Induzione	Mantenimento
Adalimumab - CU	€118,54	€52,98
Adalimumab - MC	€90,94	€35,38
Infliximab	€190,29	€137,69
Infliximab - dose escalation	€190,29	€190,29
Golimumab	€118,54	€52,98
Vedolizumab - CU	€150,69	€97,89
Vedolizumab - MC	€178,29	€125,49

CU = colite ulcerosa; MC = morbo di Crohn.

Saving of 39,60€ in
induction and 12€
in maintenance

- Fixed cost for Adalimumab, Golimumab and Vedolizumab:** Adalimumab and Golimumab are administered subcutaneously and Vedolizumab has no dose escalation strategy.

[3] Ruggieri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment. 2017;4(1):g11a.5000256.

12

Results

TABELLA VII - Costo totale per molecola, fase del trattamento (Induzione/Mantenimento Anno 1/Mantenimento Anni Successivi) e assorbimento di personale sanitario

Indicatore	Nome	Suscettibilità	Totale	N. Anni	Mantenimento anno 1		Totale anno 1		Mantenimento anni successivi		Totale	
					Nome	Suscettibilità	Totale	N. Anni	Nome	Suscettibilità	Totale	N. Anni
ADALIMUMAB (40mg)	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite	ADALIMUMAB (40mg) - Colite
	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn	ADALIMUMAB (40mg) - Crohn
VEDOLIZUMAB (300mg)	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite	VEDOLIZUMAB (300mg) - Colite
	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn	VEDOLIZUMAB (300mg) - Crohn
INFLIXIMAB (5mg/kg)	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Colite
	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB (5mg/kg) - Crohn
INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg)	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Colite
	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn	INFLIXIMAB Biosimilare (5mg/kg) - Crohn

Golimumab has more expenses in terms of hospital resources.

- Infliximab with higher costs in maintenance in year 1;
- Adalimumab and Vedolizumab (UC) less expensive in maintenance in successive years.

Infliximab and Vedolizumab have higher costs.

However, Vedolizumab has less impact in terms of personnel resources than Infliximab!

[3] Ruggeri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment. 2017;4(1):gria.5000298.

Results

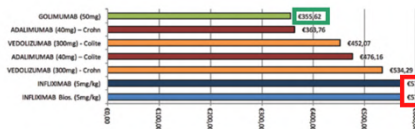


Fig. 1 - Costi del personale associati all'erogazione delle terapie all'induzione.

Vedolizumab: intravenous medicine that has the lowest cost associated with the use of hospital resources.

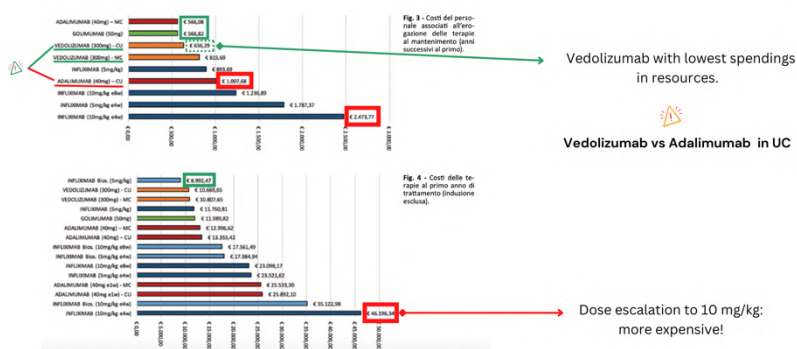


Fig. 2 - Costi del personale associati all'erogazione delle terapie al mantenimento (l'anno).

Adalimumab: 13-16 consultations vs
Golimumab: 8-9 consultations vs
Vedolizumab: 6,5 consultations vs
Infliximab: 5 consultations

[3] Ruggeri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment. 2017;4(1):gria.5000298.

Results



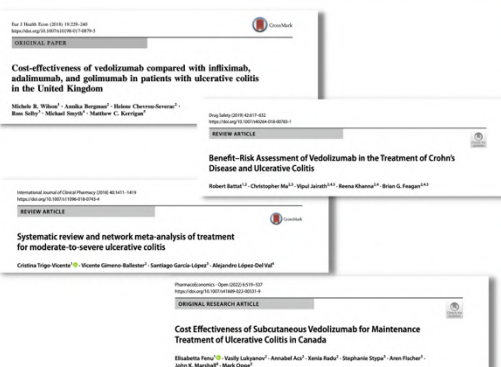
Vedolizumab with lowest spendings in resources.

Vedolizumab vs Adalimumab in UC

Dose escalation to 10 mg/kg: more expensive!

[3] Ruggieri M, Basile M, Amici A, Cocchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment. 2017;4(1):gria.5000258.

Comparing with other studies...



ORIGINAL PAPER

Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom

Michele R. Wilson¹ · Annika Bergman² · Helene Chevreau-Severac² ·
Ross Selby³ · Michael Smyth⁴ · Matthew C. Kerrigan⁵

Table 3 Base-case result

Parameter	Volkshilzmb	Infivimab	Adalimumab	Golimumab
Total costs	€19,431.15	€20,065.90	€19,764.73	€20,031.31
Biologic costs	€2,695.28	€1,285.37	€1,239.89	€1,875.24
Conventional therapy costs	€17,239.35	€14,596.46	€14,046.70	€14,606.75
Other medical costs	€1,696.48	€1,704.07	€1,678.26	€1,694.47
Outcomes				
Years in remission	3.471	3.412	1.666	1.508
Severely relapsed	3.042	3.271	3.230	3.259
QLYs	21.607	21.607	21.607	21.607
QALYs	14.037	13.788	13.872	13.809
Incremental (volkshilzmb vs.)				
EQALY		Volkshilzmb dominates	€22.775	Volkshilzmb dominates

[6] Wilson MR, Bergman A, Chevrou-Severac H, Selby R, Smyth H, Kerrigan MC. Cost-effectiveness of vedolizumab compared with infliximab, adalimumab, and golimumab in patients with ulcerative colitis in the United Kingdom. *Eur J Health Econ*. 2018;19(2):229-40.

[7] Bravo Vergel Y, Sculpher M. Quality-adjusted life years. *Pract Neurol*. 2008;8(3):175-82.

QALY: Quality-adjusted life years.
It measures health goals achieved,
longevity, in years
and the quality of life during years of
survival.

Vedolizumab

- More efficient than other biologics (monoclonal antibodies);
- Less costs associated;
- More QALYS for patients treated with Vedolizumab (14,077 QALYS).

REVIEW ARTICLE

Benefit–Risk Assessment of Vedolizumab in the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis

Robert Battat^{1,2} · Christopher Ma^{2,3} · Vipul Jairath^{2,4,5} · Reena Khanna^{2,4} · Brian G. Feagan^{2,4,5}

Vedolizumab

- Induces remission **at week 6**;
- Every 4 or 8 weeks administration of **300 mg is effective** independently TNF antagonist administration before. Besides that, it is more effective in biologic-naïve patients;
- It is **not related to high infection risk**;
- **Indirect comparisons:** Vedolizumab is as effective as other drugs to treat IBD.

[8] Battat R, Ma C, Jairath V, Khanna R, Feagan BG. Benefit-Risk Assessment of Vedolizumab in the Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Drug Saf*. 2019;42(5): 617-32.

18

International Journal of Clinical Pharmacy (2018) 40:1411–1419
<https://doi.org/10.1007/s11096-018-0743-4>

REVIEW ARTICLE

Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis

Cristina Trigo-Vicente¹ · Vicente Gimeno-Ballester² · Santiago García-López³ · Alejandro López Del Val⁴



- Moderate-to-Severe UC (induction): **Infliximab** is the best option for naive patients;
- **Maintenance therapy:** Tofacitinib (oral): with good results > Vedolizumab > Anti-TNF molecule (Infliximab > Adalimumab > Golimumab);
- **Vedolizumab:** Maintenance therapy > Induction therapy.

[9] Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(6):1411–9.

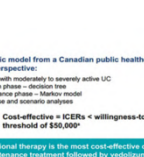
19

Pharmacoeconomics - Open (2022) 6:519–537
<https://doi.org/10.1007/s4069-022-00331-9>

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Cost Effectiveness of Subcutaneous Vedolizumab for Maintenance Treatment of Ulcerative Colitis in Canada

Elisabetta Fenu¹ · Vasily Lukyanov² · Annabel Acs³ · Xenia Radu⁴ · Stephanie Stypa⁵ · Aren Fischer⁶ · John K. Marshall⁶ · Mark Oppo⁶



- **€€:** conventional therapy > Vedolizumab SC;
- **Cost-effective:** Vedolizumab SC > anti-TNF naive patients;
- **Vedolizumab SC:** more QALYs when it is a second-line therapy and less costs when it was a first-line therapy.

[10] Fenu E, Lukyanov V, Acs A, Radu X, Stypa S, Fischer A, et al. Cost Effectiveness of Subcutaneous Vedolizumab for Maintenance Treatment of Ulcerative Colitis in Canada. *Pharmacoeconomics Open*. 2022;6(4):519–37.

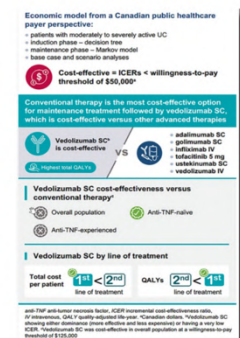


Figure 3: Cost-effective of Vedolizumab vs conventional therapies. Image taken from [10].

20

Conclusions

Subcutaneous medicines
Adalimumab and Golimumab (UC)

Resources used for patient management
by health professionals involved in the
therapeutic process in comparison with
Infliximab IV and Vedolizumab IV

Depending on the institution and the
expenses willing to be made, the use of
Vedolizumab administration can be
advantageous in relation to other available
therapies, in the sense of **improving the
impact on the organization of
professionals in the therapeutic process of
patients with UC and CM, with consequent
benefit for them.**

**Vedolizumab IV with less time spent by
nurses** - this advantage is greater when
there is a greater number of patients who
require Infliximab dose escalation!

[3] Ruggeri M, Basile M, Annuzzi A, Cicchetti A. Analisi Organizzativa e di Budget Dell'introduzione di Vedolizumab Vs Terapie Tradizionali in Colite Ulcerosa e Morbo di Crohn: Implicazioni Economiche Nel Confronto Con Adalimumab, Infliximab e Golimumab. Global & Regional Health Technology Assessment, 2023;4(3):grn.5000206.

Conclusions

Induction phase
vs
Maintenance phases



Vedolizumab with less costs
than Infliximab in all phases;
Infliximab requires dose
escalation in **50% of patients!**

Molecule costs
vs
time spent by professionals

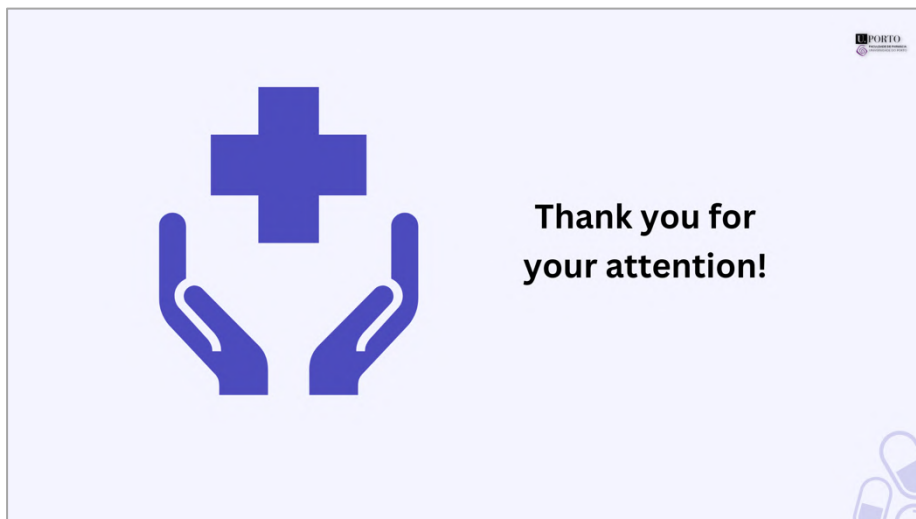


Vedolizumab with higher
costs but
requires **less time** by
professionals despite it is an
intravenous medication.

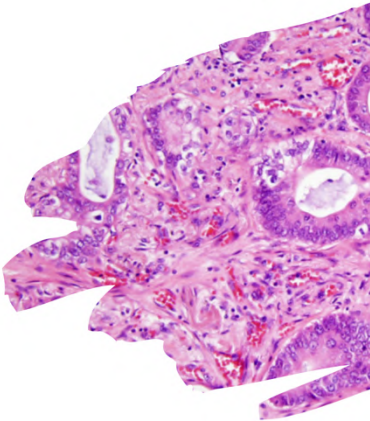
QALYs/Patient's quality
of life



Vedolizumab with **higher
total QALYs**, providing a
better quality of life for
patients.



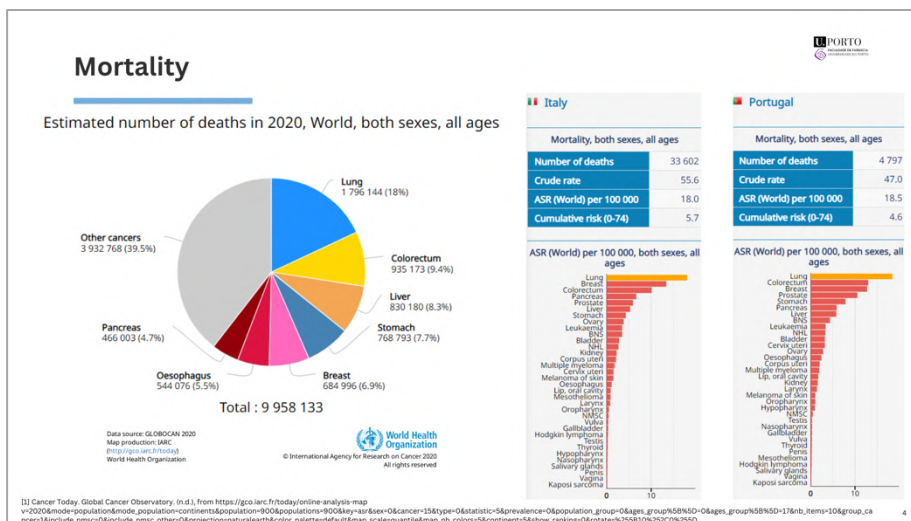
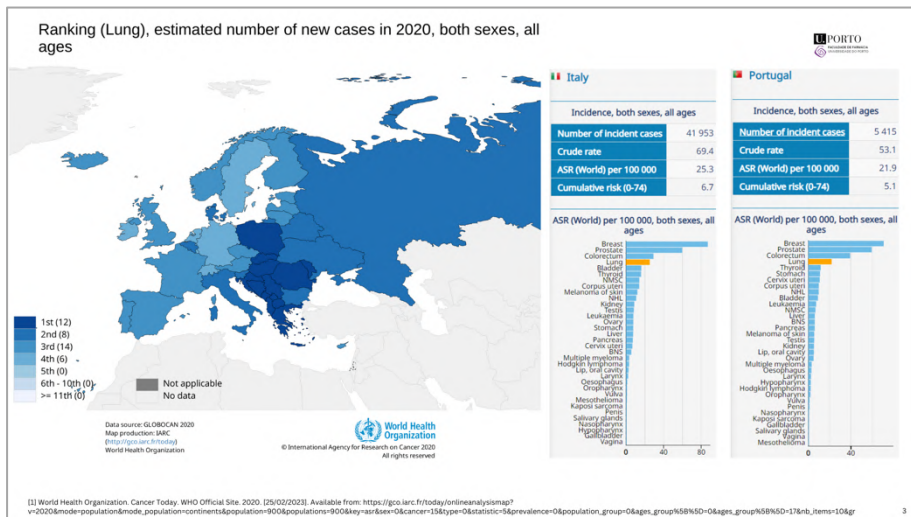
SELPERCATINIB IN RET FUSION-POSITIVE NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)



Bárbara Torres | Martina Occhi
Curricular Internship | 2022/2023

1





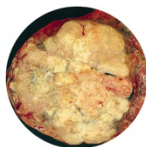
Non-Small Cell Lung Cancer

NSCLC is any type of epithelial lung cancer other than small cell lung cancer (SCLC). It is the most common type of lung cancer.

NSCLCs are **carcinomas**, which are cancers of the cells lining the surface of the lung airways. These include the bronchi, bronchioles, and alveoli.

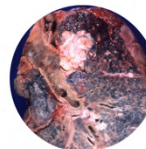
5

3 TYPES OF NSCLC:



1: Adenocarcinoma

- **40%** of all NSCLC diagnoses
- Affects both smokers and nonsmokers
- Usually begins in the outer areas of the lung, in mucus-producing cells that line the small airways, called bronchioles
- Tends to grow more slowly than other types of lung cancer, which can help lead to a better prognosis



2: Squamous cell carcinoma

- **25-30%** of all NSCLC diagnoses
- Squamous cells, thin flat cells lining the surfaces of organs, are found in the lining of the bronchi
- These cancers are more likely to spread to other areas of the body, making them more difficult to treat
- More closely associated with smoking than any other type of lung cancer

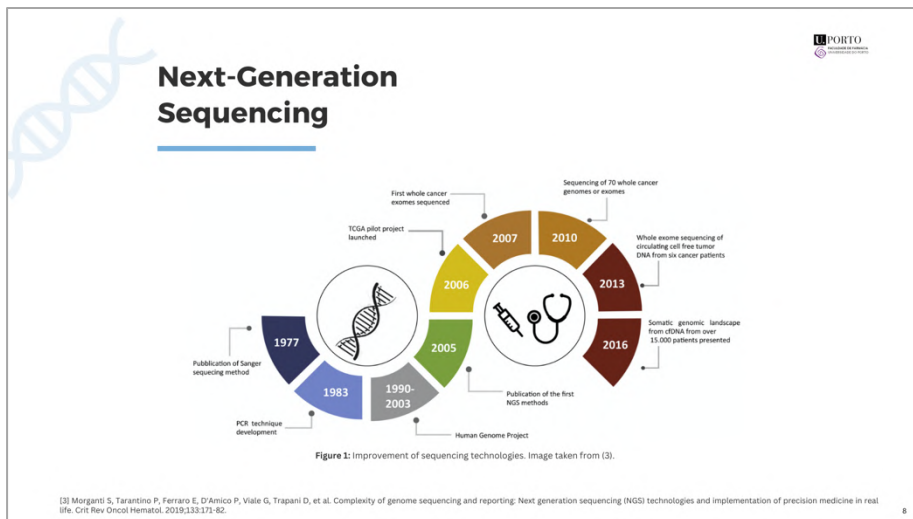
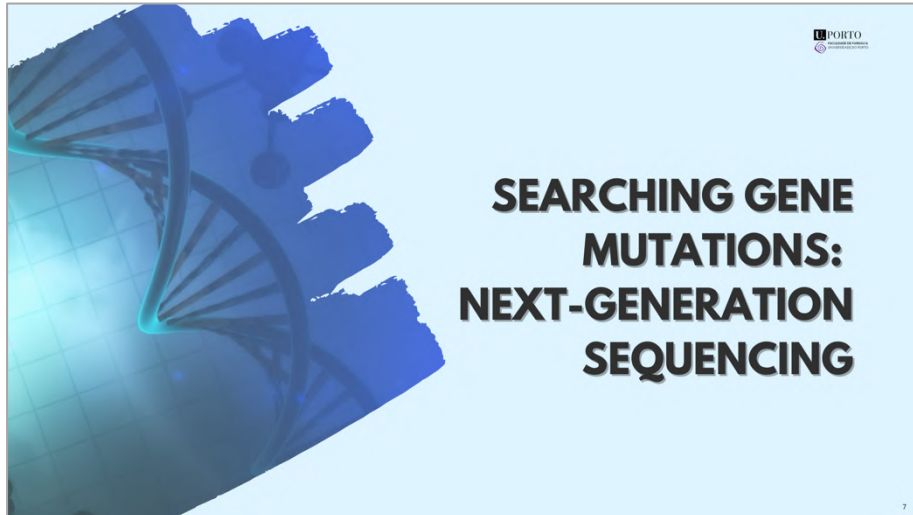


3: Large cell carcinoma

- Rare form of NSCLC, **10-15%** of all diagnoses
- It can occur anywhere in the lung and tends to be aggressive

[2] What is lung cancer? Types of Lung Cancer. In.d.), from <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/about/what-is.html>

6



Next-Generation Sequencing - What is it?

- Establish which is the genomic sequence of DNA or RNA;
- 3 phases: library preparation (amplification), sequencing and analysis;
- Many applications in different science branches (microbiology, oncology).

Oncology: somatic mutations - NGS allows a whole genomic study!

Mutations in tumours - Mutation-specific medicines!

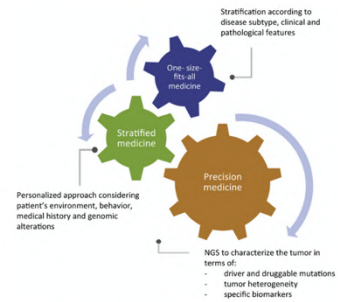


Figure 2: NGS as a targeting tool in cancer treatment. Image taken from (3).

(3) Morganti S, Tarantino P, Ferraro E, D'Amico P, Viale G, Trapani D, et al. Complexity of genome sequencing and reporting: Next generation sequencing (NGS) technologies and implementation of precision medicine in real life. Crit Rev Oncol Hematol. 2019;133:171-82.
(4) Behjati S, Tarpey PS. What is next generation sequencing? Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013;98(6):236-8.

9

Next-Generation Sequencing - Procedure

3 phases: library preparation (amplification), sequencing and analysis.

1. Extraction of nucleic acid from the sample;
2. Generation of DNA fragments with a specific length;
3. Sequencing;
4. Data analysing.

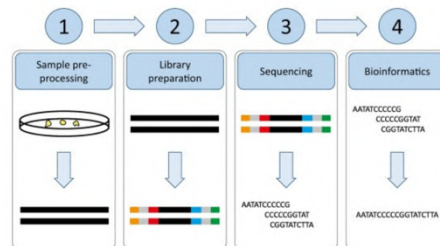


Figure 3: Scheme of NGS procedure. Image taken from (5).

(5) Hess JF, Kohli TA, Kotrova M, Ronsch K, Paprotka T, Mohr V, et al. Library preparation for next generation sequencing: A review of automation strategies. Biotechnol Adv. 2020;41:107637.

10



Example of a NGS result

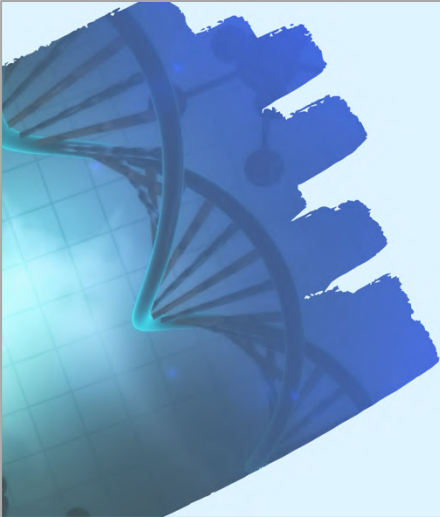
Dati rilevanti Cancro del polmone non a piccole cellule

Gene	Dati	Gene	Dati
ALK	Nessun rilevamento	NTRK1	Nessun rilevamento
BRAF	Nessun rilevamento	NTRK2	Nessun rilevamento
EGFR	Nessun rilevamento	NTRK3	Nessun rilevamento
ERBB2	Nessun rilevamento	RET	Nessun rilevamento
KRAS	Nessun rilevamento	ROS1	Nessun rilevamento
MET	Nessun rilevamento		

Alterazione genomica	Dati
Tumor Mutational Burden	2.83 Mut/Mb misurati (Low)

11





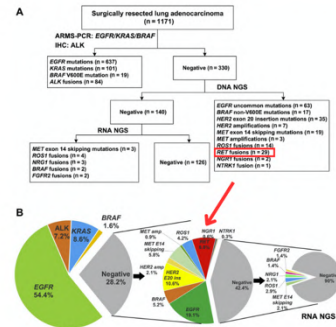
NSCLC AND RET FUSIONS

12

Potential Unreliability of Uncommon ALK, ROS1, and RET Genomic Breakpoints in Predicting the Efficacy of Targeted Therapy in NSCLC

Weihua LI, MD,¹ Lei Guo, MS,² Yutao Liu, MD,³ Lin Dong, MD,³ Lin Yang, MD,³ Li Chen, PhD,⁴ Kaihua Liu, PhD,⁵ Ying Shao, PhD,⁶ Jiaojiao Ying, MD, PhD⁷

¹Department of Pathology, National Cancer Center/National Clinical Research Center for Cancer/Cancer Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, People's Republic of China; ²Department of Medical Sciences and National Cancer Center, Beijing, People's Republic of China; ³National Research Center for Cancer Clinical Oncology, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, People's Republic of China; ⁴YanXi Biotechnology, Shanghai, People's Republic of China; ⁵Department of Pathology, National Cancer Center/Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing, People's Republic of China; ⁶Nanjing Genomics Technology Inc., Nanjing, Jiangsu, People's Republic of China



[6] Li W, Guo L, Liu Y, Dong L, Yang L, Chen L, et al. Potential Unreliability of Uncommon ALK, ROS1, and RET Genomic Breakpoints in Predicting the Efficacy of Targeted Therapy in NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2021;16(3):404-18.

- Transmembrane receptor tyrosine kinase (RTK) - proto-oncogene;
- **Ternary complex:** RET gene + GFLs (neurotrophic factor family ligands) + GFR α 1-4 (GDNF family co-receptors)

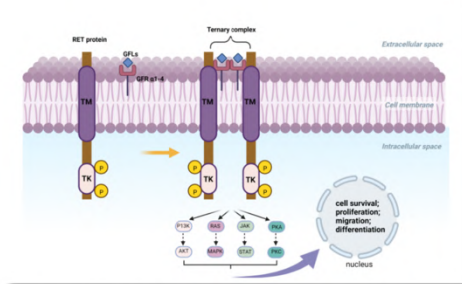
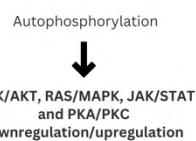


Figure 5: RET gene and its function on cellular mechanisms. Image taken from (7).

RET fusions

- **RET fusions** are caused by chromosomal rearrangements: juxtaposition of the C-terminal region of the RET protein with the N-terminal portion of another protein;
- The most common gene fusion partners is **KIF5B** (about 70% of cases);
- These rearrangements can cause **ligand independent constitutive activation** of RET, promoting cancer cell growth, proliferation, and survival.

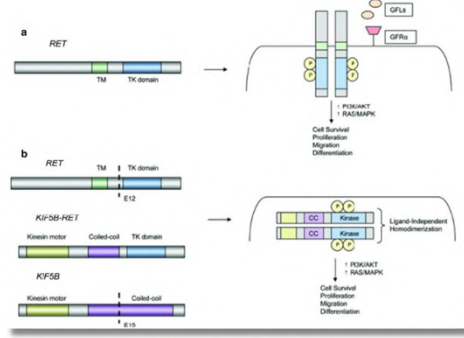
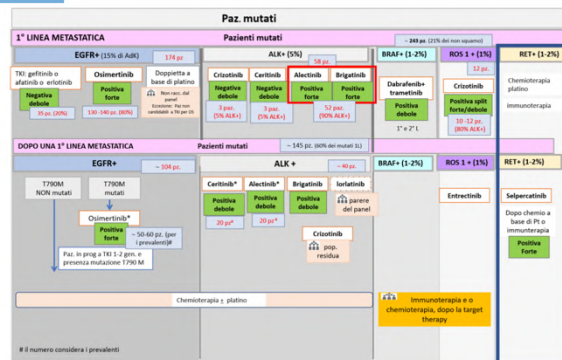


Figure 7: Mechanism of RET gene rearrangements. Models of RET rearrangements. **a** Schematic representation of the RET proto-oncogene (left). **b** Schematic representation of a KIF5B-RET fusion (left). Image adapted from (8).

(8) Drusbosky LM, Rodriguez E, Dawar R, Rpeazu CV. Therapeutic strategies in RET gene rearranged non-small cell lung cancer. J Hematol Oncol. 2021;14(1):50.

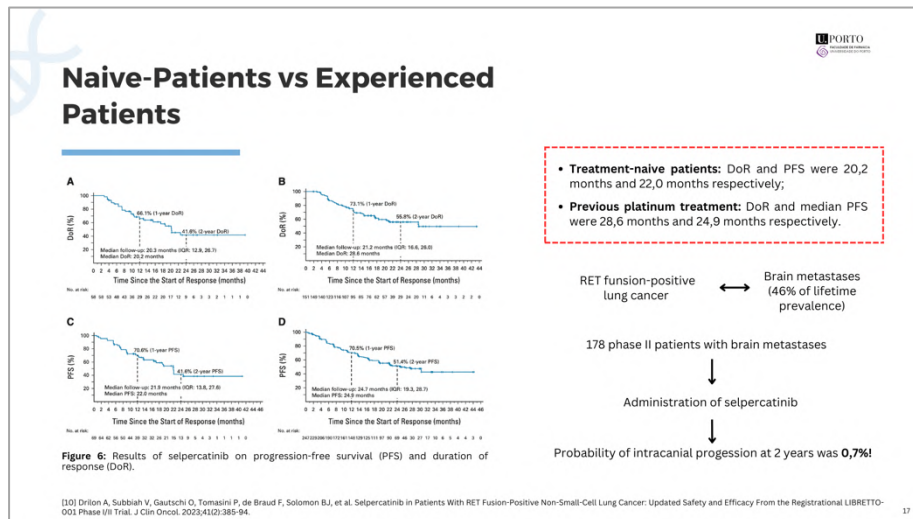
15

Flow chart



(9) Verbal Commission Regionale farmaco. Salute. (n.d.), from <https://salute.regione.emilia-romagna.it/ssr/strumenti-e-informazioni/pt/archivio/verbal-commissione-regionale-farmaco>

16



[10] Drilon A, Subbiah V, Gautschi O, Tomasini P, de Braud F, Solomon BJ, et al. Selpercatinib in Patients With RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Safety and Efficacy From the Registrational LIBRETTO-001 Phase I/II Trial. J Clin Oncol. 2023;41(2):385-94.

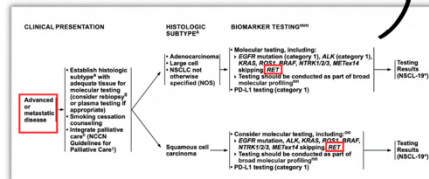


NSCLC and NCCN Guidelines

NCCN CLINICAL PRACTICE GUIDELINES IN ONCOLOGY Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022

David S. Ettinger, MD¹; Douglas E. Wood, MD²; Dana L. Aisner, MD, PhD³; Wallace Alanley, MD⁴; Jessica B. Bauman, MD⁵; Jitesh Bhatt, MD⁶; Stephen B. Barlow, MD, PhD⁷; Jose F. Cote, MD, PhD⁸; Lantao E. Chien, MD⁹; Thomas A. O'Kane, MD¹⁰; Michael D. DeCamp, MD¹¹; Thomas J. Dilling, MD, PhD¹²; Jonathan Dore, MD¹³; Scott Gettys, MD¹⁴; Tony E. Golub, MD¹⁵; Matthew A. Gubina, MD, PhD¹⁶; Anne Hynes, MD¹⁷; Rudy P. Lachner, MD¹⁸; Michael Land, MD¹⁹; John Lu, MD²⁰; Billy H. Lee, Jr., MD, PhD²¹; Christine M. Loo, MD, PhD²²; Robert M. Marder, MD²³; Emma Meschino, MD, PhD²⁴; Daniel Morgan, MD²⁵; Thomas N. Nguyen, MD²⁶; Gregory A. Otterson, MD²⁷; Jose M. Pacheco, MD, PhD²⁸; Paul P. Patel, MD²⁹; Gregory J. Riely, MD, PhD³⁰; Jonathan Ross, MD³¹; Steven E. Schuch, MD³²; Theresa A. Shugart, MD, PhD³³; Adam P. Singh, MD³⁴; James Stevenson, MD³⁵; Alisa Tam, MD³⁶; Tawee Tansuprasitthakorn, MD, PhD³⁷; Jean Teulings, MD³⁸; Stephen C. Topp, MD³⁹; Edith Yau, MD, PhD⁴⁰; Kristina Gregory, RN, MN, OCN⁴¹; and Miralyn Hughes, PhD⁴²

RET Rearrangement Positive
• First-line therapy/Subsequent therapy
▶ Selpercatinib³⁸
▶ Pralsetinib³⁹
▶ Cabozantinib^{40,41}



[1] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Alanley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(5):497-530.

19

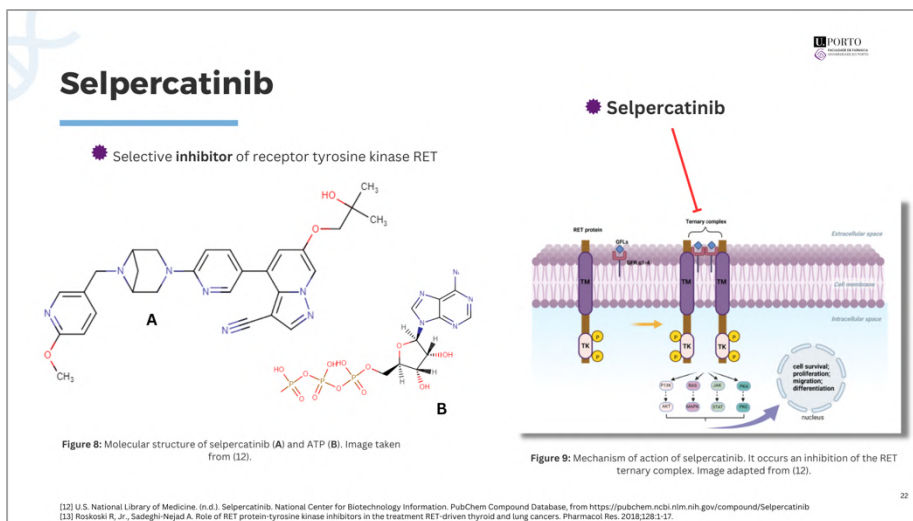
NSCLC and NCCN Guidelines

RET Rearrangement Positive
• First-line therapy/Subsequent therapy
▶ Selpercatinib³⁸
▶ Pralsetinib³⁹
▶ Cabozantinib^{40,41}

1. Selpercatinib and pralsetinib are elected as first-line medicines;
2. Selpercatinib, pralsetinib or cabozantinib - subsequent therapy whether they were not used as first-line therapy;
3. Systemic regimens (platinum-based therapy) elected also as first-line therapy.

[1] Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Alanley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2022;20(5):497-530.

20



RET protein kinase domain

RET protein binds ATP and releases ADP

Selpercatinib is an antimetabolite

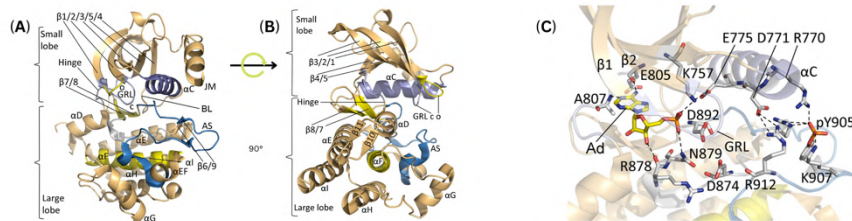


Figure 9: Secondary and tertiary structure of the RET protein kinase domain. (A) Classical or frontal view of the protein kinase domain. (B) Side view. (C) AMP-binding site. The dashed lines depict polar bonds. Image adapted from [13].

[13] Roskoski R, Jr., Sadeghi-Nejad A. Role of RET protein-tyrosine kinase inhibitors in the treatment RET-driven thyroid and lung cancers. Pharmacol Res. 2018;128:1-17.

23

Retsevmo® 80 mg

capsule rigide
selpercatinib

Uso orale

112 capsule rigide

Lilly

Prescription
RNRL - Oncologist

H class

Pharmaceutical form: capsule

Qualitative and quantitative composition:

Retsevmo **40 mg** rigid capsules

Retsevmo **80 mg** rigid capsules

Therapeutic indications:

- Retsevmo in monotherapy is indicated for advanced RET fusion-positive **NSCLC** which requires systemic therapy after treatment with immunotherapy and chemotherapy with platinum;
- Advanced RET fusion-positive **thyroid cancer** which needs systemic therapy after treatment with sorafenib and/or lenvatinib.

[14] L'Informatore Farmaceutico - Home. Codifa. (n.d.). Retrieved March 4, 2023, from https://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp?td_scheda=3770443

24

Posology and administration:

- Before starting treatment with Retsevmo, the presence of a RET gene fusion (NSCLC and non-medullary thyroid cancer) must be confirmed by a validated test;
- Treatment should be continued until disease progression or unacceptable toxicity.

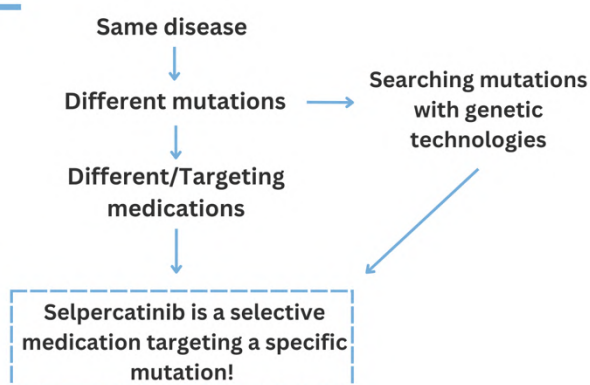
Table 1: Dose regimen adjusted in case of adverse reaction. Taken from (14).

Modifiche della dose	Adulti e adolescenti ≥50 Kg	Adulti e adolescenti <50 Kg
Dose iniziale	160 mg due volte al giorno per via orale	120 mg due volte al giorno per via orale
Prima riduzione di dose	120 mg due volte al giorno per via orale	80 mg due volte al giorno per via orale
Seconda riduzione di dose	80 mg due volte al giorno per via orale	40 mg due volte al giorno per via orale
Terza riduzione di dose	40 mg due volte al giorno per via orale	Non applicabile

[14] L'Informatore Farmaceutico - Home. Codifa. (n.d.). Retrieved March 4, 2023, from https://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp?nd_scheda=3770443

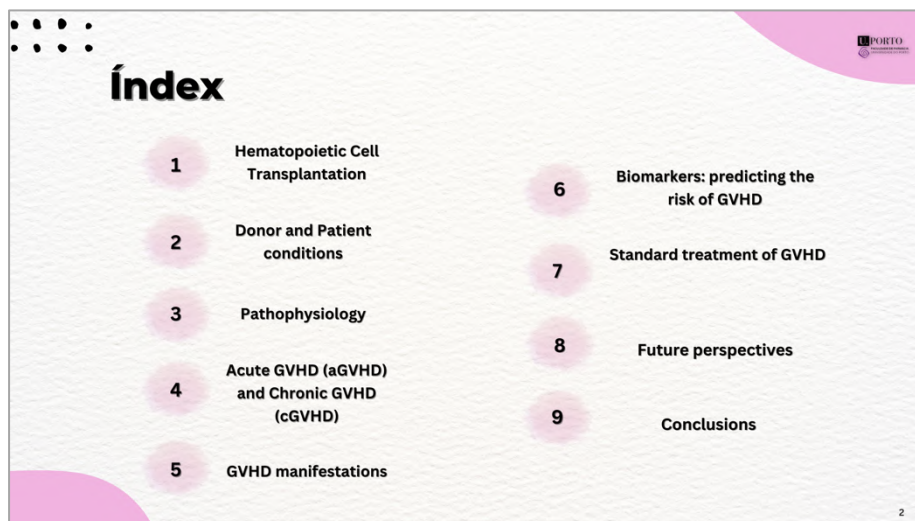
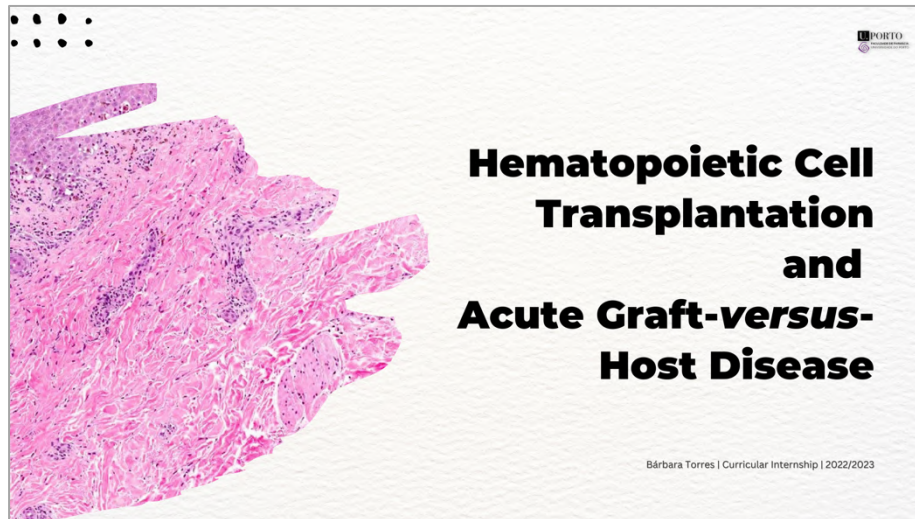
25

Conclusion



26

Annex 4 – PowerPoint Presentation “Hematopoietic Cell Transplantation and Acute Graft-*Versus*-Host Disease”.

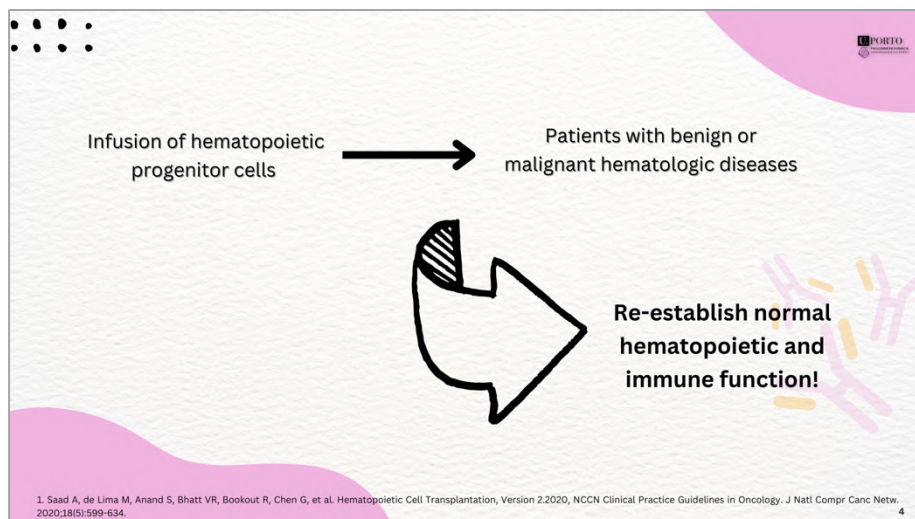


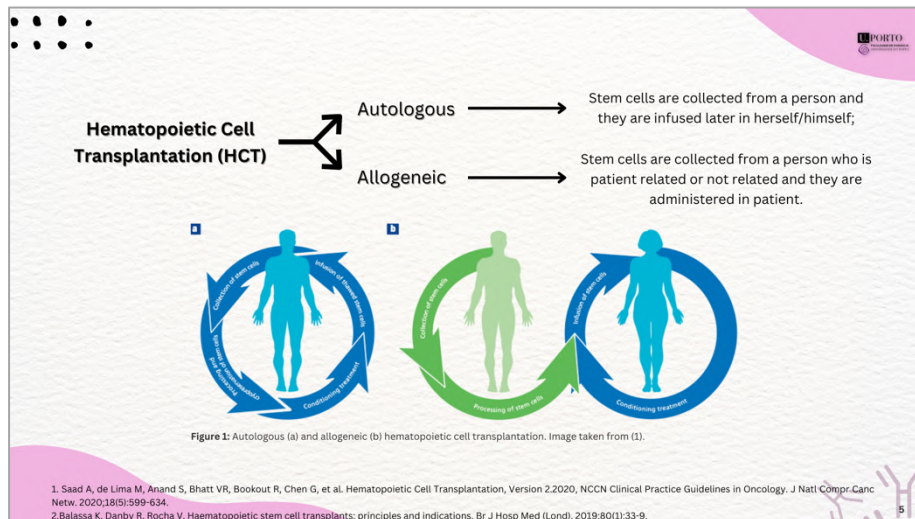


1. Hematopoietic Cell Transplantation



3





2. Donor and Patient conditions

Donor



Allogeneic transplantation: antigen-match donor!



- Donor's Human Leukocyte Antigen (HLA) must be suitable with patient's HLA;
- Age;
- Gender;
- Recipient-donor cytomegalovirus matching.

[1] Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;18(5):599-634.

7

Donor



Peripheral blood haematopoietic stem cell mobilization techniques

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)

- Administrated in patients treated with cytotoxic chemotherapy and developed neutropenia;
- Improve the neutropenia status in patients who are doing myeloablative therapy followed by bone marrow transplantation;
- Stimulation and mobilization of peripheral blood progenitor cells.

[3] Accord Healthcare S.L.U. . (12 de junho de 2019). EMA. Obtido de Resumo das Características do Medicamento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/accofil-epa-product-information_pt.pdf

8

Donor

Carton contains one vial of
mozobil®
Pegfilgrastim
24 mg/1.2 mL
(20 mg/mL)
Solution for injection
For single use only
See package insert for dosage
and administration
genzyme
Europe B.V.

Peripheral blood haematopoietic
stem cell mobilization techniques

Accofil® not sufficient to
mobilize stem cells

Accofil® + Mozobil®

[4] Genzyme Europe B.V., (11 de abril de 2014). EMA. Obtido de Resumo das Características do Medicamento: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mozobil-epar-product-information_pt.pdf

9

Patient/Host

Eradication and suppression of host immune system with chemotherapy and/or radiotherapy.

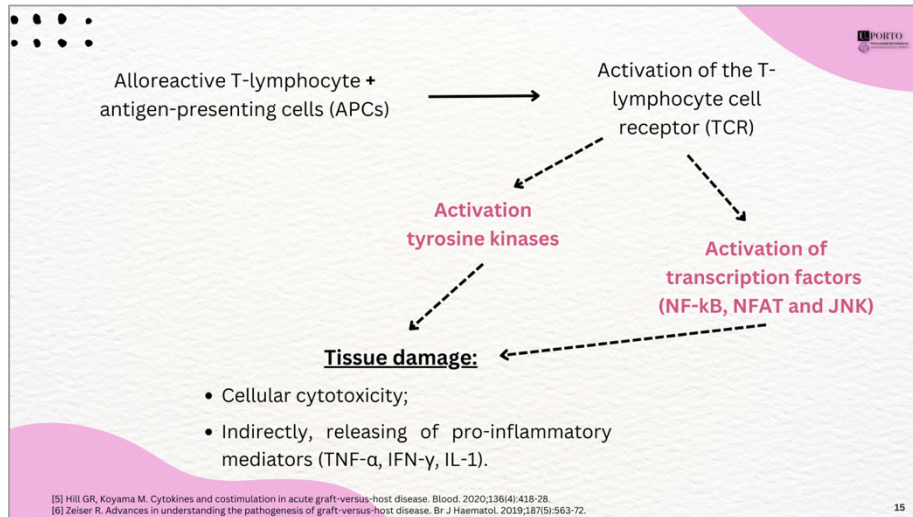
Bone marrow preparation to receive new cells and avoid the recognition of these cells as foreign!



3. Pathophysiology

11





4. Acute GVHD (aGVHD) and Chronic GVHD (cGVHD)



aGVHD

- 3 months after transplant;
- When immunosuppressants are stopped;
- **Clinical evidences:** skin, gastrointestinal tract and liver.

cGVHD

- 1 year after transplant;
- **Clinical evidences:** eyes, mouth, skin, joints, gastrointestinal tract, lungs and other organs.

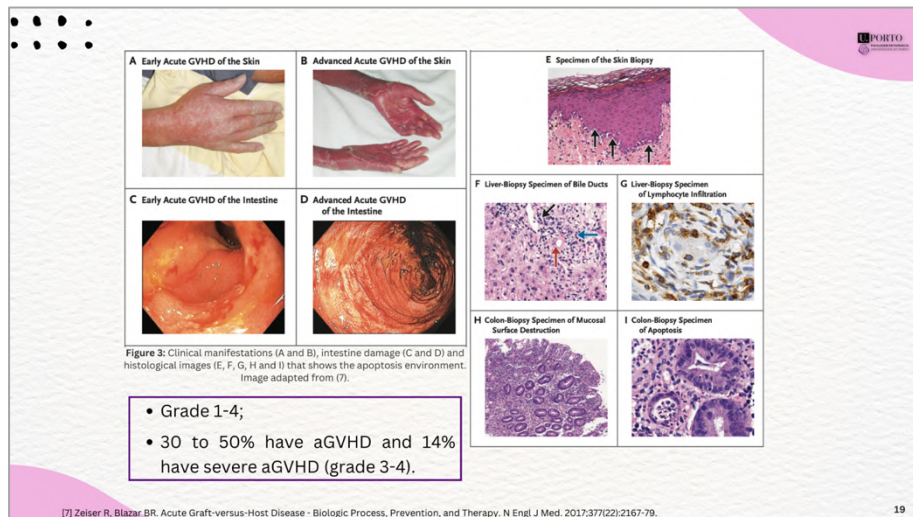
[1] Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;19(5):599-634.

17



5. GVHD manifestations

18



6. Biomarkers: predicting the risk of GVHD



- ST2;
- TNF- α receptor type 1;
- Interleukin-2Ra chain;
- Regenerating islet-derived protein-3 α (REG3 α);
- miRNAs - miRNA-155 and miRNA-146a are strong indicators;
- Elafin;
- B cell-activating factor;
- Chemokine receptors such as CXCL10 and CXCL11;
- T-cell immunoglobulin and mucin- domain-containing-3;
- IL-6.

[7] Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med. 2017;377(22):2167-79.

21



7. Standard treatment of GVHD

22

Skin-directed therapy

Topical treatments (steroids);
 Phototherapy;
 Immunosuppressants.

1. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(5):599-634.

23

Systemic therapy

Antibiotics: opportunistic infections can take place + impaired immune system.

Alpha-1 antitrypsin (AAT): protects liver and lungs from GVHD damage.

Antihistamines: itchy skin, watery eyes and other histamine related symptoms of GVHD.

Immunosuppressive therapy (IST): reduces the probability of a host immune response against donor stem cells, causing tissue damage.

1. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(5):599-634.

24

UNIVERSITY OF PORTO
FACULTY OF SCIENCES
DEPARTMENT OF CHEMISTRY

 **Steroids:** decrease the inflammatory condition.

 **Targeted therapy:** works considering some cells particularities. Ibrutinib (Imbruvica®), Ruxolitinib (Jakavi®) and Belumosudil (Rezurock™) are examples.



1. Saad A, de Lima M, Anand S, Bhatt VR, Bookout R, Chen G, et al. Hematopoietic Cell Transplantation, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2020;18(5):599-634.

UNIVERSITY OF PORTO
FACULDADE DE ENGENHARIA
ENGENHARIA DE ENVIAMEN-
TO

26

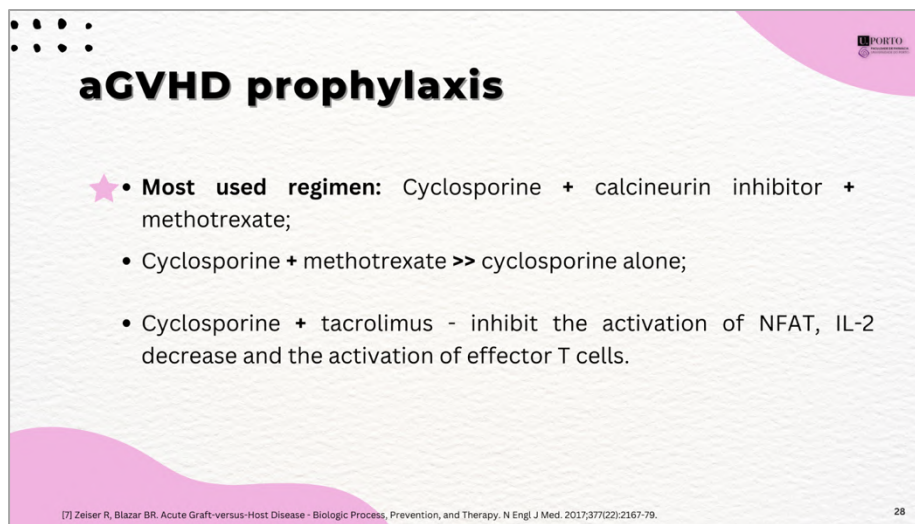
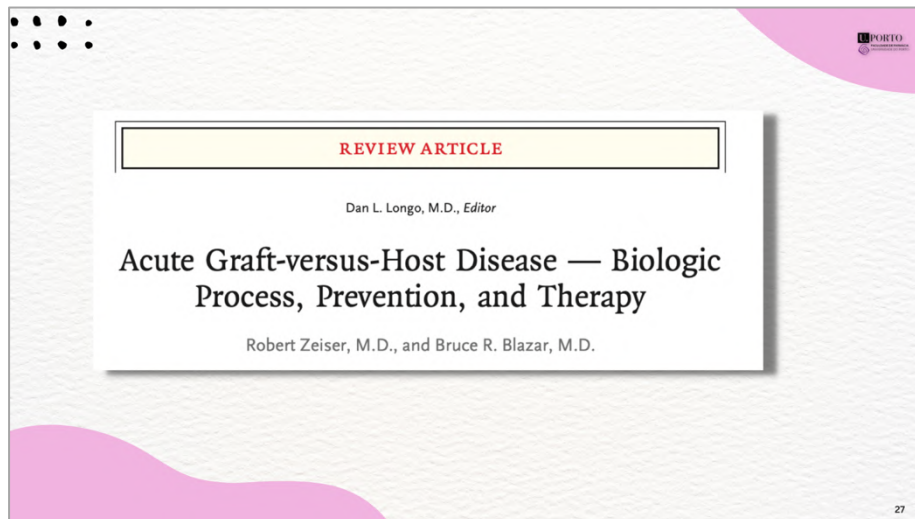


Figure 5: Immunosuppression treatment/prophylaxis in GVHD. Image adapted from (7).

Preclinical trials

- Janus kinase (JAK) and rho-associated protein kinase (ROCK-1);
- Phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), mitogen-activated protein kinase (MEK) proteins 1 and 2, aurora A kinase and cyclin-dependent kinase 2 (CDK2) - reduce GVHD in murine models.

[7] Zeiser R, Blazar BR. Acute Graft-versus-Host Disease - Biologic Process, Prevention, and Therapy. N Engl J Med. 2017;377(22):2167-79.

29

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Blood Reviews

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bsr

Review

Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions

Nuria Martinez-Cibrian^a, Robert Zeiser^b, Jose A. Perez-Simon^{a,*}

^a Department of Hematology, University Hospital Virgen del Rocío, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS/CSIC/CIBERONC), Universidad de Sevilla, Spain

^b Department of Hematology, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Faculty of Medicine, Freiburg University Medical Center, Freiburg, Germany

30

Figure 4: Prophylaxis and treatment of GVHD. Image adapted from (8).

★ **Calcineurin inhibitor** - Tacrolimus (TAC) and (CsA) + antimetabolite (Methotrexate and mycophenolate mofetil) are the **most used therapy to GVHD prophylaxis**.

↓

CNIs reduce the activation of nuclear factor of activated T-cells (NFAT), leading to a decrease of IL-2 transcription and T-cell proliferation and survival.

[8] Martínez-Cibrian N, Zeiser R, Perez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. Blood Rev. 2021;48:100792.
31

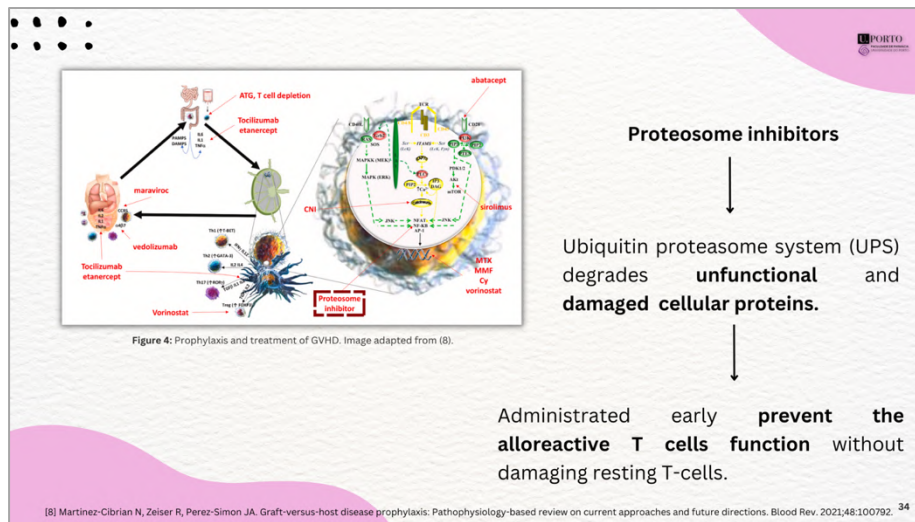
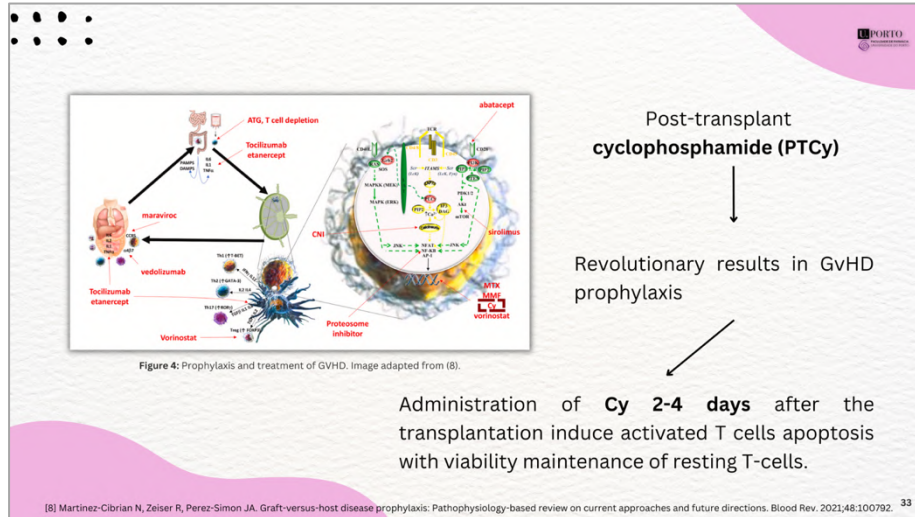
Figure 4: Prophylaxis and treatment of GVHD. Image adapted from (8).

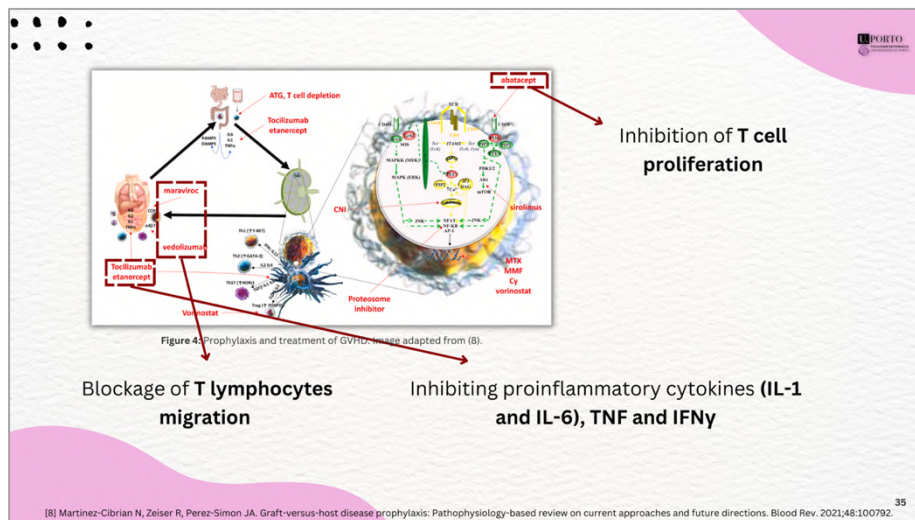
In-vivo or ex-vivo removal of donor T cells.

↓

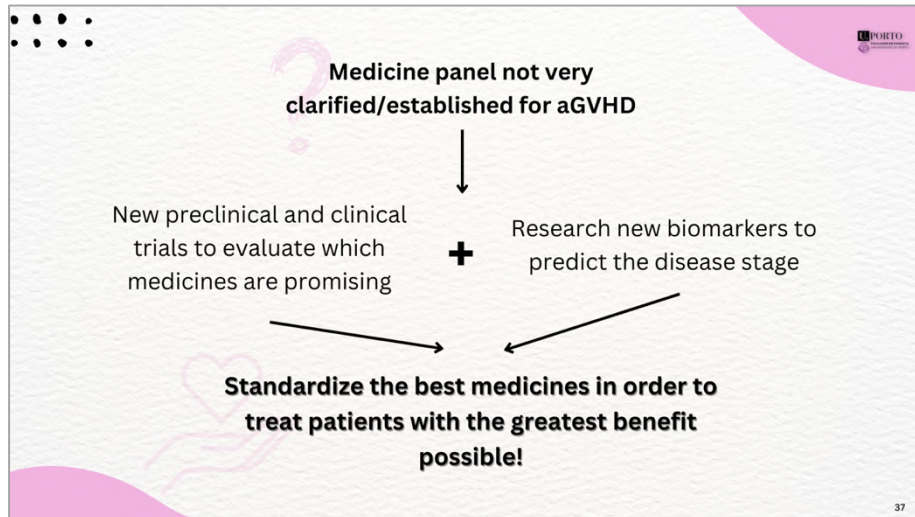
Reduce the risk of developing aGVHD.

[8] Martínez-Cibrian N, Zeiser R, Perez-Simon JA. Graft-versus-host disease prophylaxis: Pathophysiology-based review on current approaches and future directions. Blood Rev. 2021;48:100792.
32





9. Conclusions



A large, bold, black text "Thank you for your attention!" is centered on the slide. The slide is decorated with pink abstract shapes: a semi-circle in the top right, a wavy line in the bottom left, and a horizontal line with a small curve in the bottom right. There are also decorative dots in the top left and bottom right corners.

**Thank you for
your attention!**

Anexo 5 – Folheto elaborado no âmbito do rastreio do olho seco realizado na FO com tópicos importantes no esclarecimento desta patologia.



O QUE É? ^[1]

Quando os olhos não conseguem produzir lágrimas/lubrificação suficiente para se manterem hidratados ou quando a produção de lágrimas não ocorre corretamente.

FATORES DE RISCO ^[1]

- Idade ≥ 50 anos;
- Sexo feminino;
- Uso de lentes de contacto;
- Carência de vitamina A e ácidos gordos ω -3;
- Presença de certas doenças autoimunes (Lúpus ou Síndrome de Sjögren, por exemplo).



SINTOMAS ^[2]

Sensação de areia;
Vermelhidão;
Olhos cansados;
Olhos irritados;
Sensação de ardor;
Fotofobia transitória;
Lacrimação;
Desconforto ocular.

TESTE DE SCHIRMER ^[3]

Tira de papel de filtro graduada é colocada durante 5 minutos na margem palpebral inferior, sem anestesia.



Olhos secos severos: < 5 mm

TRATAMENTO ^{[1][2][4]}

Não Farmacológico

- Pestanejar mais vezes, essencialmente se estiver com frequência em frente a ecrãs;
- Evitar ambientes pouco húmidos;
- Usar óculos quando está vento, calor e sol;
- Evitar tocar nos olhos com as mãos.

Farmacológico

- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica: colírios usados para tratar olho seco não grave;
- Medicamentos Sujeitos a Receita Médica: anti-inflamatórios específicos para tratar olho seco grave (Ciclosporina A, Tacrolimus, Corticosteroides, Derivados da Tetraciclina, entre outros).

Anexo 6 – Flyer realizado no âmbito de um rastreio às Doenças Sexualmente Transmissíveis, nas quais se inclui a temática do HIV, com esclarecimentos da transmissão do vírus e alerta para o incremento de novos casos.

**VÍRUS
IMUNODEFICIÊNCIA
HUMANA HIV**

Sabia que?

- * Mais de metade dos jovens portugueses admite fazer sexo sem preservativo?
- * 1/3 dos infetados com HIV em Portugal tem menos de 30 anos?
- * Portugal é um dos países da União Europeia com as taxas de infeção mais altas?
- * Ainda existem mitos associados à forma de transmissão do HIV?

Para fazer jus à infeção é importante jogar pela prevenção!



Transmissão^[3]

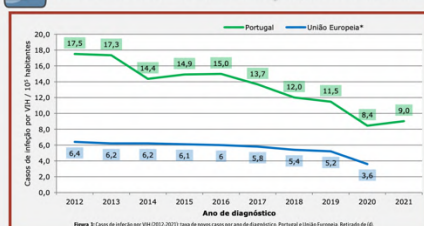
- Relações sexuais desprotegidas sem a utilização de preservativo;
- Partilha de agulhas e seringas;
- Transmissão de mãe para filho durante a gravidez, parto ou leite materno.

Não se transmite por:^[3]

- Aperto de mão, abraços e beijos;
- Suor ou saliva;
- Partilha de pratos, talheres ou copos;
- Roupa;
- Tosse ou espirros;
- Conversa ou contactos sociais;
- Picada de insetos;
- Uso de casas de banho.

SAÚDE
Mais de metade dos jovens portugueses admite fazer sexo sem preservativo
Estudo revela que 55% dos adolescentes que estão actualmente numa relação de namoro que inclui sexo admitem não usar sempre preservativo.
PÚBLICO
28 de Abril de 2022, 8:54

Portugal é um dos países da União Europeia com o número de novos casos de infeção por HIV mais alto^[4]

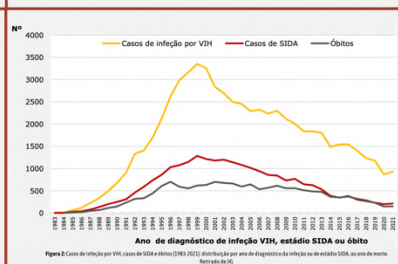


Expresso50
SOCIEDADE
Mais de 60% dos jovens têm relações sexuais sem preservativo

Estar infetado com HIV^[3]



Ter Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA)



Síndrome associado à deficiência do sistema imunitário e que pode aparecer depois da infeção por HIV.
Contudo, pessoas infetadas com HIV podem ou não desenvolver SIDA.

Referências Bibliográficas:
[1] A Saúde. Mais de 60% dos jovens têm relações sexuais sem preservativo. 2018. Consultado em: <https://www.a-saude.pt/2018/05/20/mais-de-60-dos-jovens-tem-relacoes-sexuais-sem-preservativo/> (consultado em 18 abril 2022).
[2] A Saude. Mais de metade dos jovens portugueses admite fazer sexo sem preservativo. 2022. Consultado em: <https://www.a-saude.pt/2022/04/28/mais-de-metade-dos-jovens-portugueses-admite-fazer-sexo-sem-preservativo/> (consultado em 18 abril 2022).
[3] World Health Organization. HIV. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (consultado em 18 abril 2022).
[4] Portugal. Ministério da Saúde. Direção-Geral de Estatísticas e Informação da Saúde. Estatísticas de Saúde. Infeção por VIH em Portugal - 2021. Lisboa: ILS/INSA, 2022.