



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ricardo de Lima Belinha

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ricardo de Lima Belinha

Centro Hospitalar Universitário de Santo António

março e abril de 2023

Farmácia Sousa

maio a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Lucília Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Luísa Álvares, Dr.^a Sara Madureira e Dr.^a Sofia
Fontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Daniela Casimiro

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 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, 30 de setembro de 2023

Ricardo de Lima Belinha

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas confere o conhecimento que é o alicerce para que um farmacêutico seja capaz de realizar as suas funções de forma exímia. Após a intensiva exploração do universo dos fármacos e de tudo o que deste faz parte, o estágio curricular permite o primeiro contacto com o mundo profissional.

O meu estágio curricular dividiu-se em duas fases. Inicialmente, durante dois meses, integrei os serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António e, posteriormente, durante quatro meses, o estágio decorreu na Farmácia Sousa.

Este período resultou no presente relatório que se encontra dividido em duas partes, apresentando uma conclusão global. A primeira aborda os aspetos práticos de ambos os estágios, nomeadamente a descrição do seu funcionamento e das tarefas desempenhadas. Nesta parte encontram-se, ainda, relatadas algumas intervenções teóricas e práticas pelas quais fui responsável, procurando responder a questões que surgiram no âmbito da função farmacêutica e a necessidades apresentadas pela população com que contactei. Esta parte do documento encontra-se subdividida em duas secções, correspondentes aos diferentes locais de estágio. A secção A corresponde ao estágio em farmácia hospitalar, no qual contribuí para análise da transição de um medicamento de marca para o medicamento genérico com a mesma substância ativa, procurando explicar as suas diferenças. Ainda nesta secção está descrita a minha intervenção na elaboração de uma formulação de um medicamento manipulado destinado a uma criança, dada a ausência de soluções no mercado, e no estabelecimento do método ideal para análise da pureza radioquímica de um medicamento utilizado em radiofarmácia. Já a secção B aborda as atividades desenvolvidas na farmácia comunitária, tais como a dinamização de um rastreio de hipertensão arterial na grávida e a divulgação do portal RAM, de modo a estimular a consciência e a literacia em saúde da população. Adicionalmente, de modo a solucionar uma questão que surgiu na equipa, analisei quais seriam os anti-histamínicos mais adequados durante a gravidez, considerando o seu perfil de segurança. A segunda parte do relatório reúne dois temas de desenvolvimento decorrentes de dúvidas que se levantaram em farmácia comunitária. Particularmente, no tema 1 detalhei os esquemas terapêuticos utilizados na profilaxia farmacológica da infeção por VIH e a relevância da farmácia comunitária no combate a esta patologia. Por outro lado, no tema 2 explorei a utilização da lisdexanfetamina no tratamento da perturbação de hiperatividade e/ou défice de atenção, nomeadamente os seus alvos terapêuticos, a farmacocinética e alguns ensaios clínicos que demonstram a sua eficácia e segurança em diferentes populações.

Em suma, no presente relatório encontra-se descrita a minha experiência nas duas vertentes do estágio curricular, parte da minha intervenção no mesmo, o conhecimento que me proporcionou e a sua contribuição para o meu futuro profissional.

Agradecimentos

Os últimos 5 anos foram repletos de lutas, conquistas e boas memórias que conduziram a este momento. A ingressão no MICF foi a porta de entrada para um período de intensa aprendizagem, em que o meu interesse e entusiasmo pelo mundo das Ciências Farmacêuticas foi cultivado. No entanto, esta jornada e, particularmente, a etapa final ficam marcadas por pessoas que me enriqueceram a experiência no âmbito pessoal e académico. Assim, deixo o meu agradecimento a todas as pessoas que de alguma forma contribuíram para o desenvolvimento do presente trabalho, e às que, ao longo destes anos, surgiram no meu percurso engrandecendo-o.

Agradeço à Professora Doutora Lucília Saraiva, pela orientação prestada durante o estágio curricular, pela sua prontidão e dedicação em auxiliar-me durante todo este período.

Agradeço à Dr.^a Luísa Álvares, à Dr.^a Sara Madureira, à Dr.^a Sofia Fontes e a todos os membros da equipa dos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, pela experiência proporcionada durante o estágio, bem como pelo conhecimento transmitido, permitindo abrir os meus horizontes quanto às possibilidades do mundo farmacêutico.

Deixo o meu agradecimento à Dr.^a Daniela Casimiro e à equipa da Farmácia Sousa pelo incansável apoio, pela formação conferida e pela boa disposição que marcaram os 4 meses que lá passei.

Devo reconhecer a importância que a Tatiana, a Castro, a Beatriz e a Vera tiveram neste caminho, pelos momentos que passamos juntos que tornaram estes 5 anos memoráveis.

Pelo porto seguro que representam e pelo incessante apoio que me motiva quero agradecer ao João, à Sara, à Rute, à Inês, ao Rui, ao João V., e ao Henrique.

Finalmente, pelo carinho, pelo encorajamento incansável e por toda a confiança depositada em mim, agradeço à minha família.

Obrigado a todos os que fizeram parte destes 5 anos!

Índice geral

Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral.....	vi
Índice de tabelas e anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Hospitalar	1
1.A.1. – Contextualização do estágio curricular	1
1.A.2. – Cronograma e a sua explicação	2
1.A.3. – Atividade 1: Análise da transição de medicamentos de marca para medicamentos genéricos	4
1.A.4. – Atividade 2: Elaboração de uma formulação oral líquida de ácido acetilsalicílico para um doente pediátrico	6
1.A.5. – Atividade 3: Implementação de um método para a análise da pureza radioquímica do <i>Nanotop</i>	8
Secção B – Farmácia Comunitária	10
1.B.1. – Contextualização do estágio curricular	10
1.B.2. – Cronograma e a sua explicação	11
1.B.3. – Atividade 1: Rastreio de hipertensão arterial na gravidez	13
1.B.4. – Atividade 2: Divulgação do portal RAM para a notificação de suspeitas de reações adversas medicamentosas.....	15
1.B.5. – Atividade 3: Segurança de anti-histamínicos na gravidez.....	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento	19
2.1. – Profilaxia farmacológica para a infeção por VIH	19
2.2. – A lisdexanfetamina no tratamento da Perturbação de Hiperatividade e/ou Défice de Atenção	35
Conclusão Global	47
Referências Bibliográficas	48
Anexos.....	63

Índice de tabelas e anexos

Índice de tabelas

Tabela 1: Cronograma do estágio em farmácia hospitalar.	2
Tabela 2: Formulação proposta de uma suspensão oral de ácido acetilsalicílico.	6
Tabela 3: Métodos descritos na literatura para controlo da pureza radioquímica do Nanotop por CCF.	9
Tabela 4: Resultados obtidos nos ensaios teste para o método selecionado.	9
Tabela 5: Cronograma do estágio em farmácia comunitária.	11
Tabela 6: Fármacos utilizados no tratamento do VIH/SIDA e os seus mecanismos de ação.	22

Índice de anexos

Anexo 1: Comparação entre a especialidade farmacêutica Votubia e o medicamento genérico contendo everolímus.	63
Anexo 2: Ficha de preparação da suspensão oral de ácido acetilsalicílico.	65
Anexo 3: Panfleto de divulgação de meios para notificação de suspeitas de reações adversas (frente e verso).	67
Anexo 4: Poster utilizado para formação interna do tema de desenvolvimento “Profilaxia farmacológica para a infeção por VIH”.	69

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

3TC: Lamivudina

ADHD-RS-IV: *ADHD Rating Scale version IV*

AH: Anti-histamínico

ATV/r: Atazanavir com ritonavir

ATV: Atazanavir

BHA: Butil-hidroxianisol

BHT: Butil-hidroxitolueno

CAB-LA: Cabotegravir de longa duração

CCF: Cromatografia em camada fina

CCR5: Recetor de quimiocinas CC tipo 5

CGI-I: *Clinical Global Impressions – Improvement*

CGI-S: *Clinical Global Impressions – Severity*

CHKS: *Caspe Healthcare Knowledge System*

CHUdSA: Centro Hospitalar Universitário de Santo António

CICA: Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

CMIN: Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso

CTC: Centro de Terapêutica Combinada

CXCR4: Recetor de quimiocinas CXC do tipo 4

CYP: Citocromo P450

DAT: Transportador de dopamina

DIDDU: Distribuição individual diária em dose unitária

DNA: Ácido desoxirribonucleico

DPV: Dapivirina

DRV/r: Darunavir com ritonavir

DRV: Darunavir

DTG: Dolutegravir

EC₅₀: Concentração necessária para atingir metade do efeito máximo

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

FDA: *Food and Drug Administration*

FTC: Emtricitabina

GABA: Ácido gama-aminobutírico

gp: Glicoproteínas

HAART: *Highly active antiretroviral therapy*

IL: Interleucina

ISO: *International Organization for Standardization*

iTLC-SA: Placa cromatográfica de fibra de vidro impregnada com ácido silícico

iTLC-SG: Placa cromatográfica de fibra de vidro impregnada com gel de sílica

LDX: Lisdexanfetamina

LPV/r: Lopinavir com ritonavir
LPV: Lopinavir
MAO: Monoamina oxidase
MAPA: Monitorização ambulatória da pressão arterial
MAPK3: Proteína Quinase Ativada por Mitogénios
MEK: Metiletilcetona
mTOR: Alvo da rapamicina nos mamíferos
NET: Transportador de noradrenalina
OCT2: Transportador de catiões orgânicos 2
OMS: Organização Mundial da Saúde
PHDA: Perturbação de Hiperatividade e/ou Défice de Atenção
PPE: Profilaxia pós-exposição
PrEP: Profilaxia pré-exposição
RAL: Raltegravir
RAM: Reação adversa medicamentosa
RCM: Resumo das características do medicamento
RNA: Ácido ribonucleico
SERT: Transportador de serotonina
SIDA: Síndrome de imunodeficiência adquirida
TAAR1: Recetor 1 associado a aminas vestigiais
TAF: Tenofovir alafenamida
TARVc: Terapêutica antirretroviral combinada
TDF: Tenofovir disoproxil fumarato
TNF: Fator de necrose tumoral
USP: *United States Pharmacopeia*
VIH: Vírus da imunodeficiência humana
VIS: Vírus da imunodeficiência símia
VMAT2: Transportador vesicular de monoaminas 2
ZDV: Zidovudina

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Hospitalar

1.A.1. – Contextualização do estágio curricular

O estágio que realizei em farmácia hospitalar decorreu no período entre o dia 1 de março de 2023 e o dia 30 de abril de 2023 nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário de Santo António (CHUdSA), sob a monitorização da Dr.^a Luísa Álvares, da Dr.^a Sara Madureira e da Dr.^a Sofia Fontes. Este é um hospital universitário e central formado em 2023 pela associação entre o Hospital Magalhães Lemos e o Centro Hospitalar Universitário do Porto [1]. O centro hospitalar é, atualmente, composto por vários polos: o Hospital Magalhães Lemos, o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães e o Hospital Geral de Santo António que, por sua vez, inclui o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA) [1].

Os serviços farmacêuticos são imprescindíveis ao normal funcionamento de uma instituição hospitalar, uma vez que são responsáveis por todo o processo de gestão dos medicamentos, bem como de medicamentos experimentais e outros produtos farmacêuticos, assegurando que chegam ao doente com eficácia, segurança e qualidade [2]. Para tal, os profissionais deste serviço intervêm em diversas etapas do ciclo de vida dos medicamentos, nomeadamente selecionam, adquirem, armazenam e produzem-nos [3]. Adicionalmente, são responsáveis pelo seu controlo de qualidade, por providenciarem informação acerca dos mesmos, pela sua distribuição e investigação [3]. Para assegurar a sua função em plenitude, este serviço conta com uma equipa constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos e assistentes operacionais, sob a direção da Dr.^a Patrocínia Rocha.

No CHUdSA, os serviços farmacêuticos encontram-se organizados em diferentes unidades que funcionam de forma concertada: a unidade de farmácia de ambulatório, a unidade de distribuição individual diária em dose unitária (DIDDU), a unidade de produção de medicamentos estéreis, não estéreis e nutrição parentérica, a unidade de farmácia oncológica, a unidade de ensaios clínicos, o armazém de produtos farmacêuticos e outras unidades satélite, tal como o posto de ambulatório de doenças infeto-contagiosas e a farmácia do CMIN. Adicionalmente, os profissionais dos serviços farmacêuticos estão envolvidos em comissões técnicas, nomeadamente, a Comissão de Farmacovigilância, a Comissão de Farmácia e Terapêutica, a Comissão de Ética, a Comissão de Coordenação Oncológica, entre outras [3].

1.A.2. – Cronograma e a sua explicação

O estágio decorreu de forma rotativa, pelo que todas as semanas foram dedicadas a diferentes unidades, permitindo que me fossem dadas a conhecer bastantes vertentes da intervenção do farmacêutico no contexto hospitalar. Assim, o cronograma do meu estágio encontra-se descrito na tabela 1.

Tabela 1: Cronograma do estágio em farmácia hospitalar.

02/03 a 08/03	09/03 a 15/03	16/03 a 22/03	23/03 a 29/03	30/03 a 06/04	10/04 a 14/04	17/04 a 21/04	24/04 a 28/04
Unidade de farmácia de ambulatório	DIDDU	Unidade de produção	Unidade de farmácia oncológica	Outras unidades	Armazém de produtos farmacêuticos e unidade de ensaios clínicos	Elaboração das atividades	Redação do relatório

Alguns medicamentos, com graves efeitos secundários ou destinados a doenças com características particulares, necessitam de ser submetidos a maior controlo e vigilância pelo que a sua dispensa deve ser efetuada apenas nos serviços farmacêuticos dos hospitais [4]. Assim, a unidade de farmácia de ambulatório garante a validação de prescrições e dispensa clínica de medicamentos e outros produtos de saúde, a utentes que não se encontram internados, permitindo assegurar o seu tratamento no domicílio.

Por outro lado, à DIDDU é atribuída a função de validar e dispensar a terapêutica dos doentes que se encontram internados, para um período de 24 horas. Deste modo, os farmacêuticos devem estar dotados de conhecimento atualizado acerca de várias patologias, bem como dos seus tratamentos, para que possam responder prontamente às situações com que são confrontados. Complementarmente, nesta unidade ocorre a validação e preparação de medicamentos com processos de dispensa e circuito específicos, tais como os estupefacientes, psicotrópicos e hemoderivados.

Na unidade de produção preparam-se medicamentos estéreis e não estéreis, de modo a dar resposta a casos particulares cuja terapêutica necessita de personalização, ou que não são satisfeitos pela oferta da indústria farmacêutica. Para além disso, procede-se ao fracionamento de medicamentos, o que confere benefícios económicos ao hospital. Esta unidade também está encarregue da preparação da nutrição parentérica para indivíduos cujas necessidades nutricionais não podem ser asseguradas pela alimentação por via entérica, principalmente para doentes pediátricos, como é o caso dos prematuros com menos de 32 semanas [5].

A unidade de farmácia oncológica está incumbida da validação das prescrições e, posteriormente, da preparação e dispensa de medicamentos citotóxicos, que constituem os protocolos de quimioterapia. Posto isto, devem certificar-se que a sua preparação é realizada em

ambiente adequado, isto é, em condições assépticas e, dada a toxicidade inerente aos mesmos, com segurança para o operador.

Na semana denominada “outras unidades”, acompanhei a intervenção do farmacêutico em diferentes contextos: A farmácia do CMIN é constituída, essencialmente, por dois setores: a farmácia de ambulatório e a DDDU, que possuem um funcionamento semelhante ao descrito anteriormente, verificando-se, no entanto, alteração da população alvo para doentes pediátricos e pessoas sujeitas a intervenções médicas relacionadas com o trabalho de parto e ginecologia. Por outro lado, no posto de ambulatório de doenças infeto-contagiosas são validadas as prescrições que almejam a profilaxia e tratamento de patologias como a infeção pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH), a hepatite C, a hepatite B e a tuberculose. Adicionalmente, o profissional prepara a medicação destinada ao Centro de Terapêutica Combinada (CTC). O CTC é focado nos doentes que se encontram sob tratamento de substituição com metadona, sendo que, quando necessário, lhes é administrada diariamente, sob observação direta, a terapêutica medicamentosa para doenças infecciosas [6]. Durante essa semana, verifiquei de que modo se realiza a farmacovigilância na instituição, sendo que o farmacêutico designado reúne e processa os dados referentes a possíveis reações adversas desencadeadas por medicamentos em serviços do CHUdSA, perpetuando a monitorização da segurança dos medicamentos quando estes se encontram no mercado. A unidade de radiofarmácia é responsável pela preparação e dispensa de medicamentos contendo radiofármacos, que são utilizados no diagnóstico e no tratamento de determinadas patologias [7]. Estes medicamentos apresentam risco para a pessoa que o está a manipular pelo que, aquando da sua preparação e controlo de qualidade, o farmacêutico deve atentar a todas as precauções de segurança. Os serviços farmacêuticos do CHUdSA encontram-se certificados pela Norma *International Organization for Standardization* (ISO) 9001 e acreditados pelo *Caspe Healthcare Knowledge System* (CHKS) [3], tendo implementado um sistema de gestão de qualidade cujo objetivo é otimizar processos e, consequentemente, obter melhores resultados. Desta forma, os farmacêuticos intervêm na manutenção deste sistema, por exemplo através da avaliação de fornecedores externos, aplicação de eventuais intervenções, e na análise de reclamações internas.

A equipa que integra o armazém de produtos farmacêuticos é responsável pela distribuição clássica de medicamentos para os vários serviços hospitalares, pela receção de encomendas, gestão de stock de produtos de saúde e por efetuar pedidos de encomendas e/ou empréstimos quando as quantidades o justificam, garantindo a disponibilidade de medicamentos para responder às necessidades dos doentes.

A participação de instituições hospitalares em projetos de investigação é um catalisador para o enriquecimento do conhecimento científico, para além de conferir prestígio à instituição. Os serviços farmacêuticos estão envolvidos no desenvolvimento de ensaios clínicos através da unidade focada nos mesmos, onde o circuito do medicamento experimental é interesse do farmacêutico. Nesta unidade, o farmacêutico está delegado da função de receção e armazenamento do medicamento, supervisão da sua preparação, dispensa, devolução e, se necessário, destruição. Adicionalmente, o farmacêutico deve também efetuar os registos acerca do mesmo, relativamente a humidade e temperatura a que está sujeito, por exemplo.

1.A.3. – Atividade 1: Análise da transição de medicamentos de marca para medicamentos genéricos

Contextualização:

O surgimento, e consequente aumento na utilização, de medicamentos genéricos resultou num impacto económico positivo para as instituições de saúde e para os doentes que fazem uso dos mesmos, uma vez que os medicamentos de marca têm um preço cerca de 20% a 35% superior [8]. Desta forma, a alteração do medicamento de marca administrado para o seu respetivo medicamento genérico pode reduzir os custos associados a cada doente, desde que assegurada a manutenção da resposta terapêutica [9]. Durante a semana que decorreu na unidade de farmácia de ambulatório, surgiu a oportunidade de colaborar na avaliação desse mesmo impacto e foi-me proposta a elaboração de um documento comparativo entre um medicamento de marca e o medicamento genérico contendo a mesma substância ativa, em igual dosagem, que, posteriormente, auxiliou na tomada de decisão para a substituição da especialidade farmacêutica pelo medicamento genérico.

Intervenção/desenvolvimento:

O caso que motivou esta substituição envolvia uma doente adolescente com um quadro de convulsões associadas ao seu diagnóstico de complexo de esclerose tuberosa. Esta é uma patologia de base genética, em que se verifica a ocorrência de hamartomas em vários órgãos [10]. Esta doença autossómica dominante é, geralmente, diagnosticada durante a infância devido ao aparecimento de alterações a nível cutâneo e neurológico, nomeadamente epilepsia e atraso no desenvolvimento [10]. O seu surgimento deve-se a mutações em genes associados ao crescimento celular, promovendo, desta forma, a hiperativação da via de sinalização mTOR (alvo da rapamicina nos mamíferos), o que compromete o desenvolvimento do sistema nervoso [11]. A epilepsia é comum nos indivíduos que apresentam esta doença e, em muitos casos, é refratária aos fármacos antiepiléticos, comprometendo significativamente a sua qualidade de vida [11].

O everolimus é um fármaco inibidor do mTOR utilizado, principalmente, como agente imunomodulador em doentes transplantados e como antineoplásico em diferentes tipos de cancro [12, 13]. Em estudos pré-clínicos, recorrendo a modelos de desregulação da via de sinalização previamente referida, este fármaco demonstrou ser capaz de reduzir o desenvolvimento de convulsões e a morte prematura, o que deverá estar associado à inibição desta via, ainda que o mecanismo não esteja completamente elucidado [14].

Por conseguinte, a doente em estudo era sujeita à administração de comprimidos de everolimus, através da especialidade farmacêutica *Votubia*. A terapêutica foi iniciada em junho de 2018, com recurso a comprimidos dispersíveis de 5 mg. Em dezembro de 2018, o desenvolvimento de toxicidade implicou redução da dose para 3 mg, mantendo-se a forma farmacêutica. Posteriormente, em abril, voltou a reduzir-se a dose para 2,5 mg, com evolução favorável. Considerando que já não lhe era administrado sob a forma de comprimido dispersível, propôs-se a

transição do *Votubia* 2,5 mg para o medicamento genérico com a mesma dosagem, permitindo a redução do custo associado.

Os medicamentos genéricos apresentam a mesma substância ativa, indicação terapêutica, dosagem e forma farmacêutica que os medicamentos originais que serviram de referência [15]. Apesar da necessidade de demonstrar bioequivalência, a introdução destes medicamentos no mercado não implica a execução de ensaios pré-clínicos e clínicos, o que se reflete no preço reduzido que os torna atrativos para as instituições de saúde [15].

A análise do documento comparativo elaborado (anexo 1) permitiu constatar que o medicamento genérico disponível no mercado, mesmo que apresente a mesma dosagem e forma farmacêutica, não possui as mesmas indicações terapêuticas que o medicamento de marca *Votubia*. Esta diferença assenta na exclusividade de mercado atribuída ao *Votubia*, dada a designação de medicamento órfão. Para que um medicamento receba esta designação pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), deve ser utilizado no tratamento, diagnóstico ou prevenção de uma doença fatal ou que possa debilitar cronicamente o indivíduo que padece da mesma [16]. Adicionalmente, esta doença deve ter uma prevalência igual ou inferior a 5 por cada 10000 pessoas na União Europeia e, caso exista previamente algum medicamento voltado para a mesma patologia, este deve apresentar um benefício significativo para os doentes [16]. Tendo em conta que o número de pessoas que beneficiam dos medicamentos órfãos é reduzido, o seu desenvolvimento poderá não ser interessante para a indústria farmacêutica, pelo que a EMA confere alguns benefícios às empresas que se versam sobre os mesmos: exclusividade de mercado de 10 anos, auxílio gratuito em protocolos e redução de algumas taxas [16]. Adicionalmente, se forem apresentados resultados de investigação focada na população pediátrica, a exclusividade de mercado poderá ser prolongada por mais 2 anos [16]. Assim, considerando que o medicamento em análise é utilizado no tratamento de complexo de esclerose tuberosa que, à data da avaliação, possuía uma prevalência de 1 em cada 10000 indivíduos na União Europeia, a EMA atribuiu-lhe a designação de medicamento órfão [17]. Consequentemente, aquando da realização desta atividade, em março de 2023, o *Votubia* possuía, desde setembro de 2011, exclusividade de mercado [18]. Esta foi prolongada devido à execução de estudos voltados para a população pediátrica, ou seja, a sua exclusividade de mercado terminou em setembro de 2023 [18].

Conclusão:

Em suma, apesar de medicamentos genéricos contendo everolímus, como substância ativa e com indicação para várias doenças, já serem comercializados, a recente descoberta do seu benefício na patologia em discussão e a exclusividade de mercado que estava associada a esta nova indicação, não permitia, ainda, a existência de medicamentos genéricos desta substância ativa com o complexo de esclerose tuberosa como indicação terapêutica. No entanto, de acordo com a Comissão de Farmácia e Terapêutica, no CHUdSA, o uso do medicamento genérico nesta patologia passou a ser possível, com exceção dos casos em que houvesse necessidade de recorrer a comprimidos dispersíveis, seja pela dificuldade de deglutição, seja pela necessidade de titulação de doses.

1.A.4. – Atividade 2: Elaboração de uma formulação oral líquida de ácido acetilsalicílico para um doente pediátrico

Contextualização:

A indústria farmacêutica disponibiliza diversos medicamentos através de formas farmacêuticas sólidas [19]. No entanto, verifica-se escassez de dosagens e formas farmacêuticas adequadas para a população pediátrica, dada a sua dificuldade em deglutir comprimidos e/ou cápsulas [20]. Assim, é crucial colmatar estas falhas através da preparação magistral de formas farmacêuticas apropriadas, tais como formulações líquidas [19]. Durante a semana que passei na unidade de produção, propuseram-me a elaboração de uma formulação oral líquida contendo ácido acetilsalicílico, destinada a uma criança de 18 meses diagnosticada com doença de Kawasaki, uma vez que esta substância ativa só se encontra disponível em formas farmacêuticas sólidas em Portugal.

Intervenção/desenvolvimento:

A doença de Kawasaki é uma patologia vascular sistémica aguda que afeta, sobretudo, as artérias coronárias e manifesta-se através de febre, *rash* cutâneo, entre outros [21, 22]. A abordagem terapêutica inicial compreende a administração de imunoglobulina por via intravenosa e, durante a fase febril, ácido acetilsalicílico em doses moderadas a elevadas [23]. Esta fase dura cerca de 7 a 14 dias, pelo que, posteriormente, a dose de ácido acetilsalicílico é reduzida [22, 23]. Na fase inicial de tratamento, a dose a administrar deste fármaco varia de acordo com a área geográfica, sendo que na Europa Ocidental corresponde a 30-50 mg/kg/dia a cada 6 horas [24]. Segundo Ito *et al.*, apesar de as concentrações correspondentes aos extremos desse intervalo serem igualmente eficazes, a toma de 50 mg/kg/dia não gera mais reações adversas e reduz a necessidade de tratamentos adicionais [25]. A substância ativa utilizada na preparação do medicamento manipulado pode ser proveniente de outra forma farmacêutica ou pode obter-se a matéria-prima, sendo a última preferencial para evitar incompatibilidades que comprometam a integridade do medicamento [19]. Para a elaboração desta formulação, o ácido acetilsalicílico deve ser adquirido como matéria-prima, dadas as vantagens que lhe estão associadas e a facilidade de aquisição. Este, em contacto com a água, é hidrolisado a ácido salicílico e ácido acético [26]. Assim sendo, a preparação de formulações em meio aquoso promove a degradação da substância ativa, comprometendo a formulação. A formulação desenvolvida corresponde a uma suspensão oral em veículo oleoso (tabela 2) e a sua ficha de preparação encontra-se no anexo 2.

Tabela 2: Formulação proposta de uma suspensão oral de ácido acetilsalicílico.

Constituinte	Função	Quantidade
Ácido acetilsalicílico	Substância ativa	5,0 g
Butil-hidroxianisol (BHA)	Antioxidante	0,01 g
Butil-hidroxitolueno (BHT)	Antioxidante	0,01 g
Óleo de amêndoas doces	Veículo	q.b.p. 100 mL

*q.b.p.: quanto baste para

De modo a reduzir possíveis efeitos tóxicos, as formulações pediátricas devem ter o mínimo de excipientes possível [27]. O veículo possui uma natureza lipídica, sendo, por isso, suscetível a degradação por processos oxidativos que são prevenidos pela adição de antioxidantes, tais como o BHA e o BHT [28]. Apesar de o BHA apresentar uma atividade relativamente reduzida, a conjugação com outros antioxidantes, tal como o BHT, potencia a sua atividade por efeito sinérgico [28, 29]. No veículo selecionado, o BHA apresenta atividade antioxidante com a concentração 0,02% e o BHT com a concentração 0,01% [28]. No entanto, estes compostos estão associados a alguma toxicidade pelo que, de acordo com a *Food and Drug Administration* (FDA), a quantidade total de antioxidantes deve corresponder, no máximo, a 0,02% [28]. Adicionalmente, a ingestão diária de cada um deles deve ser inferior a 0,125 mg/kg/dia, no caso do BHT, e inferior a 1,25 mg/kg/dia, no caso do BHA [28, 30].

A viscosidade inerente ao óleo de amêndoas doces confere estabilidade à suspensão, não sendo necessário adicionar um agente suspensor que, considerando o veículo usado, poderia ser o dióxido de silício coloidal [28]. Todavia, o farmacêutico deve comunicar que é essencial agitar a suspensão antes da administração, para que haja ressuspensão e distribuição homogênea do fármaco no veículo. Por outro lado, o sabor da formulação é crucial para a adesão à terapêutica em crianças [20]. Assim, o sabor característico do óleo de amêndoas doces dispensa a adição de edulcorantes.

A execução de ensaios de estabilidade é complexa, pelo que aquando da produção de medicamentos manipulados é necessário recorrer a prazos de utilização padronizados, descritos na literatura [19]. Portanto, de acordo com a *United States Pharmacopeia* (USP), o prazo de utilização das formulações orais líquidas não aquosas é de 90 dias [31]. Os antioxidantes usados nesta formulação podem sofrer perda de atividade e de cor quando são expostos à luz, humidade e calor, pelo que o acondicionamento do medicamento deve ser num frasco de vidro âmbar bem fechado e o seu armazenamento num local seco e fresco, ao abrigo da luz [28]. Para além disso, a qualidade dos medicamentos manipulados deve ser assegurada, sendo necessário efetuar ensaios de controlo da qualidade [19, 32]. Nesta formulação, é importante verificar as suas características organoléticas e o volume do produto acabado que deve corresponder ao prescrito [32].

Conclusão:

Os serviços farmacêuticos hospitalares são imprescindíveis na resposta a desafios motivados pela ausência, no mercado, de dosagens e formas farmacêuticas adequadas para populações com características específicas, tal como a população pediátrica. Nesta faixa etária, as formulações orais líquidas apresentam inúmeros benefícios. No entanto, o desenvolvimento da formulação ideal é dependente das características da substância ativa e dos excipientes que devem ser conhecidas pelo farmacêutico, para que possa desenvolver um medicamento com qualidade, segurança e eficácia, que esteja ajustado às exigências do paciente. Em conclusão, dada a inexistência de formas farmacêuticas contendo ácido acetilsalicílico adequadas ao doente, a elaboração de uma suspensão com veículo oleoso permite dar resposta às suas necessidades terapêuticas.

1.A.5. – Atividade 3: Implementação de um método para a análise da pureza radioquímica do *Nanotop*

Contextualização:

Antes dos medicamentos preparados na radiofarmácia serem dispensados, é crucial a execução de ensaios de controlo da qualidade, que devem estar documentados, protocolados e os seus resultados registados [33, 34]. Em meio hospitalar, este controlo deve ser rotineiro e os métodos utilizados devem ser simples [35]. No entanto, no CHUdSA, ainda nem todos os medicamentos produzidos possuem ensaios de controlo de qualidade protocolados. Assim sendo, durante a minha passagem pela radiofarmácia, solicitem-me a pesquisa e comparação de vários métodos descritos na literatura que permitissem aferir a pureza radioquímica do *Nanotop*. Posteriormente, considerando as características dos ensaios e os recursos da instituição, foi selecionado o mais adequado.

Intervenção/desenvolvimento:

Os medicamentos contendo radiofármacos estão suscetíveis à presença de impurezas que podem afetar o seu comportamento [36]. Consequentemente, os radiofármacos devem ser sujeitos a ensaios para efetuar o seu controlo da qualidade, que devem incluir a verificação do volume, a determinação da pureza radioquímica, pH, entre outros [7]. O isótopo ^{99m}Tc (Tecnécio-99m) é um radionuclídeo bastante utilizado para fins de diagnóstico, apresentando vantagens face a outros compostos utilizados graças ao seu reduzido tempo de semivida (6 horas), que acarreta menor exposição do doente à radiação [37]. O *Nanotop* é um kit destinado à preparação de uma suspensão injetável contendo nanopartículas coloidais de ^{99m}Tc -albumina, através da marcação da albumina com pertecnetato de sódio [38].

A pureza radioquímica corresponde à percentagem de radioatividade, verificada na preparação final, que se deve ao composto pretendido [39]. A análise deste parâmetro, geralmente, envolve dois passos principais: inicialmente, procede-se à separação dos compostos recorrendo a técnicas adequadas, tal como a cromatografia e, de seguida, determina-se a radioatividade associada a cada espécie separada [36]. No âmbito dos medicamentos preparados através de kits comercialmente disponíveis, esta análise é efetuada, geralmente, recorrendo a cromatografia em camada fina (CCF), dada a sua simples e rápida execução [33, 35]. Através de CCF, é possível separar algumas das principais impurezas, tais como o pertecnetato livre e o tecnécio reduzido hidrolisado [40]. Recorrendo a gel de sílica como fase estacionária, o pertecnetato livre encontrar-se-á perto da frente de solvente, independentemente da polaridade do solvente [40]. De acordo com os requisitos estabelecidos no resumo das características do medicamento (RCM), a suspensão preparada não pode conter mais do que 5% de pertecnetato livre [38]. Apesar de existirem outras técnicas para a determinação da pureza radioquímica do *Nanotop* [33, 41], no CHUdSA privilegia-se a CCF, devido aos materiais disponíveis e à sua simplicidade. Encontram-se descritas na literatura diferentes condições cromatográficas para estudar a pureza radioquímica deste medicamento (tabela 3).

Tabela 3: Métodos descritos na literatura para controlo da pureza radioquímica do *Nanotop* por CCF.

Método	Impureza separada	Fase estacionária	Fase móvel	Tempo de desenvolvimento
A [38]	Pertecnetato livre	Gel de sílica 60	Acetona	15 a 20 min
B [33, 38, 41, 42]	Pertecnetato livre	iTLC-SG	Metiletilcetona (MEK) ou Acetona	5 a 10 min
C [33]	Pertecnetato livre e espécies hidrofílicas	iTLC-SG	Metanol/Água (85:15)	Não descrito
D [33]	Pertecnetato livre e espécies hidrofílicas	iTLC-SA	Solução de NaCl 0,9%	Não descrito

* iTLC-SG: placa cromatográfica de fibra de vidro impregnada com gel de sílica; iTLC-SA: placa cromatográfica de fibra de vidro impregnada com ácido silícico.

Alguns métodos utilizados por Cusnir *et al.* (C e D) conduziram a valores de pureza inferiores ao método recomendado no RCM (B) que utiliza metiletilcetona (MEK) como fase móvel [33]. Esta diminuição reflete a presença de impurezas hidrofílicas que migram juntamente com o pertecnetato livre, através dos métodos C e D, dada a polaridade da fase móvel, que não são detetáveis pelo método proposto no RCM [33]. Por outro lado, o uso de acetona como fase móvel tem vindo a diminuir, uma vez que o seu maior conteúdo em água pode resultar em valores erradamente elevados de pertecnetato livre [40]. Relativamente à fase estacionária, a utilização das placas iTLC-SA implica ativação térmica prévia ao uso, pelo que o uso das placas iTLC-SG é mais simples [33]. Considerando estas particularidades e os recursos disponibilizados, selecionou-se o método que é composto por iTLC-SG e MEK. Este encontra-se estabelecido no RCM, pelo que deverá apresentar a robustez necessária para gerar resultados fiáveis. De forma a averiguar a adequabilidade do método, executaram-se diferentes ensaios para o controlo de qualidade da mesma amostra, obtendo-se os resultados descritos na tabela 4.

Tabela 4: Resultados obtidos nos ensaios teste para o método selecionado.

Características do ensaio	Ensaio	Tempo de desenvolvimento	Pureza radioquímica determinada
Tamanho das placas (iTLC-SG): 10 cm Ponto de aplicação: 1,5 cm Frente do solvente: 9 cm	E1	1 min	98,86%
	E2	2 min 30 seg	99,07%
	E3	2 min 10 seg	99,54%

Conclusão:

Existem diversos métodos descritos para a determinação da pureza radioquímica, pelo que é necessário considerar as suas particularidades na seleção e implementação do método ideal. O método selecionado permitiu obter resultados consistentes, numa duração média de 1 minuto e 53 segundos, aos quais acrescem os 30 segundos definidos no detetor para a leitura das placas. Assim, apresenta a rapidez e simplicidade necessária para o meio hospitalar, sendo um bom método para ser potencialmente implementado no serviço.

Secção B – Farmácia Comunitária

1.B.1. – Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Sousa, em Santa Maria da Feira, desde o dia 2 de maio até ao dia 31 de agosto de 2023. Este estágio foi monitorizado pela Dr.^a Daniela Casimiro, que é responsável pela direção técnica da farmácia. Adicionalmente, o funcionamento deste estabelecimento de saúde conta com a contribuição de outros profissionais de saúde, particularmente 3 técnicos de farmácia e 6 farmacêuticos.

Para além da dispensa de medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, os utentes da farmácia podem contar com aconselhamento de produtos cosméticos, suplementos alimentares, produtos veterinários, produtos de puericultura, entre outros produtos de saúde. A farmácia disponibiliza, ainda, diversos serviços de saúde, nomeadamente determinação de parâmetros bioquímicos, tais como a determinação da glicémia, colesterol total, triglicérideos, ácido úrico e a medição da pressão arterial recorrendo ao método convencional e à Medição Ambulatória da Pressão Arterial (MAPA) de 48 horas. Este estabelecimento oferece ainda a possibilidade de executar testes rápidos na urina para a deteção de infeções urinárias. As consultas de podologia e nutrição e a administração de injetáveis são outros serviços de saúde ao dispor dos utentes da farmácia. Nesta farmácia, o utente pode depositar os medicamentos fora do prazo de validade ou que já não são utilizados nos contentores da VALORMED para que, posteriormente, sejam tratados de forma adequada. Pela impossibilidade de colocar seringas e agulhas nestes contentores, este estabelecimento possui um local específico para o descarte destes materiais, o que pode apresentar bastante utilidade para os utentes diabéticos. O *software* utilizado nesta farmácia é o 4DigitalCare.

A Farmácia Sousa está localizada numa zona de considerável densidade habitacional, que possui diversos estabelecimentos comerciais, apresentando um marcado fluxo de pessoas ao longo do dia que se reflete na intensa afluência à farmácia. Diversos utentes recorrem a esta farmácia frequentemente e são, na sua maioria, pessoas idosas que necessitam da medicação habitual para as suas patologias crónicas. Para além disso, por se encontrar num local privilegiado no acesso ao centro da cidade, surgem diariamente utentes esporádicos que procuram os serviços prestados. A relativa proximidade ao Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga acarreta o surgimento de utentes que necessitam de medicamentos prescritos, em contexto de urgência hospitalar, para situações agudas. Assim, neste local de estágio estive em contacto com casos variados que exigiram diferentes abordagens e conhecimento de várias áreas que envolvem as ciências farmacêuticas.

1.B.2. – Cronograma e a sua explicação

Durante o estágio estive envolvido em diversas atividades relacionadas com o funcionamento da farmácia e tive a oportunidade de adquirir capacidades subordinadas à função do farmacêutico comunitário em ações formativas. As atividades desenvolvidas e a sua distribuição temporal estão detalhadas na tabela 5.

Tabela 5: Cronograma do estágio em farmácia comunitária.

Atividade desenvolvida	Maio	Junho	Julho	Agosto
Armazenamento de medicamentos	✓	✓	✓	✓
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓
Verificação de prazos de validade de produtos	✓		✓	
Devolução de medicamentos	✓	✓	✓	✓
Presença em formações	✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos e teste rápido à urina	✓	✓	✓	✓
Atendimento	✓	✓	✓	✓
Preparação de medicamentos manipulados				✓
Desenvolvimento das atividades			✓	✓

A fase inicial do estágio compreendeu essencialmente tarefas de *backoffice*, desde o armazenamento de medicamentos e outros produtos disponíveis, a receção de encomendas e a sua conferência, até à devolução de medicamentos, se necessário. Para além disso, estive envolvido na verificação dos prazos de validade dos vários produtos, uma tarefa essencial para assegurar que apresentam qualidade e segurança quando são adquiridos pelos utentes. A execução destas tarefas proporcionou conhecimento acerca do ciclo de vida do medicamento, assim que este inicia a fase da comercialização, uma vez que tive a oportunidade de contactar com diversas empresas de distribuição farmacêutica. Estas funções, apesar de não envolverem o contacto com o utente, são imprescindíveis para a correta gestão do stock da farmácia e, assim, para o seu bom funcionamento.

Ainda em maio, iniciou-se a fase de contacto com o utente, em primeira instância, através da determinação de parâmetros bioquímicos. A medição da pressão arterial era efetuada recorrendo a um tensiómetro digital clássico, contudo a Farmácia Sousa permite a medição deste parâmetro recorrendo à tecnologia MAPA. Assim, após ter acompanhado a colocação do dispositivo e o processamento dos dados requeridos, pude fazê-lo de forma autónoma. Durante todo o período de estágio, estive incumbido de realizar as medições da glicémia, colesterolemia, dos níveis de triglicéridos e de testar a urina para a presença de infeções urinárias recorrendo às tiras reativas. Por conseguinte, pude aplicar e consolidar a informação relativamente a patologias, tais como a hipertensão arterial, a dislipidemia e a diabetes, que impactam significativamente a saúde pública.

A ingressão no atendimento contou, inicialmente, com supervisão pelos colegas. Todavia, durante a fase autónoma, toda a equipa se mostrou disponível para me auxiliar sempre que

necessário. Os diversos casos com que fui confrontado possibilitaram-me a análise de prescrições médicas, a sua validação e a dispensa dos medicamentos prescritos. Este processo requer espírito crítico por parte do farmacêutico para averiguar a necessidade e adequabilidade da terapêutica ao utente, considerando a patologia, a restante farmacoterapia que lhe é administrada e possíveis interações que se possam estabelecer e as contraindicações, por exemplo. Para além disso, mediante a apresentação de quadros clínicos de menor gravidade pude aplicar conhecimento relativamente a intervenções não farmacológicas, através do aconselhamento de modificações no estilo de vida, de suplementos alimentares ou produtos cosméticos, por exemplo, e farmacológicas, através da dispensa clínica de medicamentos não sujeitos a receita médica.

A contínua inovação da ciência e, particularmente, da indústria farmacêutica e de outros produtos de saúde requer que o farmacêutico se encontre em permanente atualização dos seus conhecimentos. Por conseguinte, durante o período de estágio pude participar em atividades formativas voltadas para a apresentação de novos produtos, a tecnologia que os fundamenta e as condições ou patologias para as quais são utilizados.

Apesar de a preparação de medicamentos manipulados não ocorrer de forma expressiva no estabelecimento em que estagiei, surgiu, em agosto, um utente com uma prescrição de vaselina salicilada a 30%. Assim, estive envolvido na preparação deste medicamento, bem como na elaboração da respetiva ficha de preparação.

Os farmacêuticos estão em constante contacto com o utente, sendo confrontados diariamente com dúvidas e desinformação. Neste sentido, é importante dinamizar atividades que visem fomentar a literacia em saúde da população. Durante o meu estágio realizei duas atividades voltadas para a população (atividades 1 e 2), cujo desenvolvimento se encontra descrito neste relatório. Adicionalmente, de modo a complementar o conhecimento da equipa, expus um dos temas que desenvolvi no presente documento. Finalmente, o aconselhamento farmacêutico a utentes com determinadas características, nomeadamente durante a gravidez, necessita de cuidados especiais. Então, no sentido de esclarecer dúvidas apresentadas pela equipa, desenvolvi a atividade 3, recorrendo à evidência científica para potenciar a qualidade do aconselhamento.

1.B.3. – Atividade 1: Rastreio de hipertensão arterial na gravidez

Contextualização:

A hipertensão arterial é uma patologia comum na gravidez, complicando cerca de 5 a 10% das gravidezes [43, 44]. Esta pode colocar em risco a gestação, a vida do feto e, inclusive, gerar consequências a longo prazo para a mãe [44, 45]. Apesar da medição em consultório ser o método mais comum para o diagnóstico de hipertensão arterial, o surgimento da MAPA permitiu despistar alguns fatores que afetam os valores obtidos em consultório, aumentando a precisão do diagnóstico [46]. A detecção precoce desta patologia e a monitorização de grávidas que apresentem fatores de risco para o surgimento da mesma são cruciais para que seja possível intervir o mais cedo possível, minimizando o seu impacto na gestação. Posto isto, propus a realização de um rastreio de hipertensão arterial em mulheres grávidas, através do qual divulguei métodos alternativos ao convencional, tal como a MAPA de 48 horas.

Intervenção/desenvolvimento:

A hipertensão arterial na gravidez caracteriza-se por valores de pressão sistólica superiores ou iguais a 140 mmHg e/ou valores de pressão diastólica superiores ou iguais a 90 mmHg obtidos em 2 medições diferentes espaçadas de, pelo menos, 4 horas [44, 45, 47]. Esta pode ser categorizada em diferentes tipos: hipertensão crónica ou pré-existente, hipertensão gestacional, pré-eclâmpsia, eclâmpsia e pré-eclâmpsia sobreposta a hipertensão arterial crónica [43-45, 47].

No decorrer de uma gravidez normal, ocorrem oscilações da pressão arterial [44]. Durante o primeiro trimestre, há uma diminuição da resistência vascular a nível sistémico pelo que a pressão arterial decresce, atingindo o seu valor mais baixo em torno das 22 a 24 semanas [44, 48]. No entanto, verifica-se, no terceiro trimestre, um regresso aos valores registados antes da gravidez [44, 46]. Ainda assim, alguns fatores metabólicos ou hormonais, por exemplo, podem conduzir a desregulações, elevando os valores de pressão arterial [44]. Estes, por sua vez, podem ser causadores de diversas complicações que se traduzem em morbilidade e mortalidade da mãe e do feto, tais como convulsões associadas à eclâmpsia, coagulopatias, dano hepático e renal, trombocitopenia, comprometimento do crescimento do feto, desprendimento da placenta e nascimento precoce [49]. Para além disso, pode afetar o estado de saúde destas mulheres a longo prazo, aumentando a suscetibilidade para o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia e outras patologias cardiovasculares [44].

Certas mulheres apresentam características que se traduzem num maior risco de desenvolvimento de patologias associadas à hipertensão, nomeadamente mulheres obesas, consumidoras de álcool e/ou tabaco, com história familiar de doenças hipertensivas, com ocorrência prévia de pré-eclâmpsia e com doenças autoimunes, por exemplo [50]. Adicionalmente, mulheres que estejam grávidas pela primeira vez ou que engravidem após os 35 anos de idade, apresentam maior risco de desenvolver hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia [49]. Desta forma, é fulcral atentar na população de risco para que seja possível tratar atempadamente, caso necessário, salvaguardando a qualidade de vida materna e fetal.

A determinação de valores de pressão arterial em consultório pode sofrer a interferência de fatores físicos e emocionais, conduzindo à diminuição da precisão das medições [51]. Assim, pode verificar-se a ocorrência de hipertensão de bata branca e hipertensão mascarada [46]. A hipertensão de bata branca consiste na obtenção, em consultório, de valores que permitem o diagnóstico de hipertensão arterial, apesar de serem inferiores noutros contextos [45, 46]. Tal pode desencadear a implementação ou intensificação de tratamento e outras intervenções inadequadas [46]. Por outro lado, um indivíduo com hipertensão mascarada apresenta valores normais em consultório, apesar de os valores se encontrarem incrementados fora do mesmo [52]. Posto isto, a medição deste parâmetro em ambulatório permite diminuir o impacto destes vieses no diagnóstico [48]. No entanto, contrariamente à medição esporádica em ambulatório, através da tecnologia MAPA, procede-se ao registo dos valores ao longo de um período estabelecido, sendo possível analisar a variação da pressão arterial com o ritmo circadiano durante a rotina normal da pessoa em estudo [45, 48]. A implementação da MAPA, geralmente, almeja a confirmação do diagnóstico de hipertensão [48].

A hipertensão noturna ocorre em cerca de 20% das mulheres grávidas que apresentam valores normais em consultório [46]. Este é um parâmetro que permite aferir eficazmente o risco de desenvolver pré-eclâmpsia, pelo que a possibilidade de medir os valores noturnos através da tecnologia MAPA se apresenta como um benefício na monitorização de mulheres com risco elevado [45]. Ainda assim, a utilização deste tipo de dispositivos compreende algumas desvantagens, nomeadamente o custo elevado e o desconforto associado [51].

A população aderente ao rastreio apresentava uma idade média de 34,8 anos, sendo que 60% se encontrava na faixa etária com maior suscetibilidade a complicações de natureza hipertensiva. No contexto do rastreio, apresentei a possibilidade de executar a MAPA de 48 horas que, nesta farmácia, ocorre através de um dispositivo que efetua medições por um período de 48 horas, com um intervalo de 1 hora entre si. Embora as grávidas desconhecessem este método previamente, nenhuma demonstrou interesse em utilizar a MAPA de 48 horas para monitorizar os seus valores de pressão arterial.

Conclusão:

O farmacêutico, como agente de saúde, para além de ter um papel fulcral no tratamento de patologias, é essencial na prevenção e monitorização das mesmas. Assim, atendendo à importância do cuidadoso controlo do estado de saúde da grávida, a realização de rastreios permite aumentar a literacia em saúde das utentes, promover a gestão da sua própria saúde e, através de uma abordagem multidisciplinar com os outros profissionais de saúde, assegurar, se necessário, intervenções atempadas. No âmbito da vigilância dos valores de pressão arterial da grávida, a aplicação da MAPA é mais vantajosa do que o método tradicional na avaliação precisa dos valores deste parâmetro. Desta forma, é possível identificar de forma mais ágil a população em risco para as complicações associadas, minimizando as consequências nefastas da patologia hipertensiva. Através deste rastreio pude aprofundar conhecimentos acerca desta patologia, as suas implicações na grávida, no feto e as vantagens de novos métodos de deteção destas patologias, particularmente a MAPA, comparativamente com os métodos tradicionais.

1.B.4. – Atividade 2: Divulgação do portal RAM para a notificação de suspeitas de reações adversas medicamentosas

Contextualização:

A introdução de um medicamento no mercado implica a realização de estudos pré-clínicos e clínicos cujo objetivo é analisar a sua eficácia, segurança e qualidade [53]. Embora as reações adversas mais frequentes sejam aferidas nestes ensaios, o tamanho e natureza da amostra populacional dificultam a deteção de reações adversas medicamentosas (RAMs) raras, e a sua duração inviabiliza a identificação de RAMs que surgem mais tarde [53, 54]. Assim sendo, a monitorização da segurança dos medicamentos após a sua comercialização é essencial para identificar novas RAMs e clarificar as que foram previamente estudadas [54].

O utente pode contribuir para esta monitorização através do reporte das suspeitas de RAMs que experiencia através de diversos meios, entre os quais se encontra o portal RAM [55]. Deste modo, desenvolvi uma campanha que visava promover a notificação destes casos por parte do utente através da realização de um panfleto informativo, focando na utilização dessa plataforma (anexo 3).

Intervenção/desenvolvimento:

Uma reação adversa diz respeito a um efeito prejudicial indesejável que advém da utilização de um ou mais medicamentos de acordo com a indicação terapêutica preconizada, em *off-label* ou em sobredosagem [53-56]. O seu surgimento pode implicar a redução de dose ou a remoção do medicamento do esquema terapêutico [56]. Cerca de 3% a 7% das hospitalizações estão associadas a RAMs, sendo que os fármacos mais frequentemente envolvidos correspondem a citotóxicos, imunossuppressores, diuréticos, antidiabéticos, antibióticos, anticoagulantes e antiagregantes plaquetários [53, 56].

A Farmacovigilância é a ciência cujo foco incide na deteção, análise e prevenção de reações adversas e outros problemas associados à toma de medicamentos [57]. Desta forma, os sistemas de Farmacovigilância dos vários países são responsáveis pela monitorização contínua da segurança dos medicamentos, após a sua introdução no mercado, o que, por sua vez, permite a identificação de riscos associados à sua utilização e a definição de estratégias que permitam minimizar o seu impacto negativo na qualidade de vida dos indivíduos [53, 54, 56, 58]. Este processo é dependente da recolha de notificações de suspeitas de RAMs por profissionais de saúde e/ou utentes, que depois serão analisadas e conduzirão, se necessário, a intervenções [53, 58].

Em Portugal, para que este sistema funcione, é fulcral a intervenção de algumas entidades: o Infarmed, as Unidades Regionais de Farmacovigilância e a EMA [54]. Posto isto, o Sistema Nacional de Farmacovigilância encontra-se sob a coordenação do Infarmed e é composto por 10 Unidades Regionais de Farmacovigilância, que são responsáveis pela análise das notificações submetidas nos locais respetivos [54]. Anualmente, verifica-se a notificação de cerca de 6000 suspeitas de RAMs, sendo que desde o surgimento deste sistema se tem observado um aumento do número [54, 59]. As notificações recolhidas são posteriormente avaliadas cuidadosamente por

profissionais do Sistema Nacional de Farmacovigilância e da EMA, o que permitirá aferir a causalidade entre a toma do medicamento e a suspeita de RAM verificada [55].

Para se reportar uma suspeita de RAM pode recorrer-se ao contacto por e-mail, telefone e correio [54]. No entanto, a utilização do portal RAM apresenta vantagens dada a simplicidade e rapidez do processo [55]. Neste portal, é necessário fornecer informações acerca da reação adversa, do medicamento que se pensa ter sido o fator causal, do doente e os contactos do notificador para, caso seja necessário, ser possível obter informações adicionais [54]. Este processo pode ser executado por utentes e profissionais de saúde, sendo que, em 2021, 48% das suspeitas de RAMs foram notificadas por profissionais de saúde, 22% das quais por farmacêuticos, e 19% por utentes [55, 60]. A notificação por parte dos utentes é vantajosa no sentido de desencadear maior detalhe na descrição das reações adversas e a descrição do impacto da RAM no seu quotidiano [53].

Segundo Hughes *et al.*, a subnotificação de reações adversas por farmacêuticos comunitários pode dever-se a vários fatores, nomeadamente a falta de tempo devido à carga de trabalho, a incerteza quanto à causalidade da reação adversa e a observação de reações moderadas ou que já se encontram descritas [58].

A divulgação da possibilidade de notificação de RAMs e os meios necessários para tal pode catalisar o aumento da participação dos cidadãos no processo e, consequentemente, permitir uma melhor gestão do risco-benefício associado à administração de medicamentos. O panfleto elaborado foi entregue ao utente durante a dispensa clínica de medicamentos, acompanhado por uma breve explicação acerca das vantagens da sua participação no processo de farmacovigilância.

Conclusão:

A monitorização da segurança dos medicamentos após o início da sua comercialização é um passo indispensável para atenuar o seu impacto negativo nos indivíduos cuja qualidade de vida é dependente da sua utilização. A participação dos utentes neste processo conduz a uma melhor compreensão das RAMs e da sua repercussão no seu dia a dia, pelo que deve ser estimulada. Assim, enquanto profissional da área do medicamento, o farmacêutico deve incentivar a comunicação por parte dos utentes, das suspeitas de RAMs, às autoridades competentes, bem como divulgar os meios através dos quais o podem fazer, o que representa uma mais-valia na maximização da segurança aquando da utilização de medicamentos. Através desta atividade pode compreender que, na perspetiva do farmacêutico, a consciência do processo de farmacovigilância e das alternativas para comunicar as suspeitas de RAMs às autoridades competentes, para além de enriquecer o atendimento ao utente, permite uma maior intervenção no ciclo de vida do medicamento e na gestão da saúde pública.

1.B.5. – Atividade 3: Segurança de anti-histamínicos na gravidez

Contextualização:

Estima-se que a patologia do foro alérgico afete cerca de 20% a 30% das mulheres em idade reprodutiva [61]. Para além disso, mulheres que apresentam alergias previamente à gravidez podem verificar exacerbação ou diminuição dos sintomas durante a fase gestacional [61, 62]. Durante o meu estágio em farmácia comunitária, um pedido de indicação farmacêutica de um anti-histamínico (AH) para uma grávida com um quadro de rinite alérgica levantou a questão acerca de qual seria o fármaco mais seguro.

Intervenção/desenvolvimento:

A alergia caracteriza-se por uma resposta imune exacerbada mediante a exposição a um antigénio e pode manifestar-se através de asma, urticária, conjuntivite ou rinite, por exemplo [61, 63]. No caso da rinite alérgica, este antigénio corresponde geralmente a partículas que se encontram no ar, desde poeiras, pólen, pelo de animais, entre outros [64]. Durante a resposta do sistema imunitário, decorrente da inalação do alergénio, os mastócitos e os basófilos libertam substâncias mediadoras do processo inflamatório entre as quais se encontra a histamina [64-66]. Estas moléculas fomentam os sintomas associados à rinite alérgica, tais como prurido e congestão nasal, rinorreia e espirros [61, 64, 65]. A sintomatologia inicial surge entre 5 e 15 minutos após a exposição, mas pode manter-se durante algumas horas [64, 65]. A congestão nasal persiste na fase tardia, dado o edema resultante da libertação de citoquinas e da infiltração de células, particularmente basófilos, mastócitos, linfócitos T e eosinófilos, na mucosa nasal [64, 65]. As alterações hormonais características da gravidez impactam o fluxo sanguíneo e as glândulas produtoras de muco a nível nasal [67, 68]. Assim, para além da rinite alérgica, durante esta fase, pode surgir a rinite induzida pela gravidez [67, 68]. Este tipo de rinite surge habitualmente no segundo ou terceiro trimestre, cessando 2 semanas após o parto [69]. Existem 4 tipos de recetores histaminérgicos, sendo que a interação entre a histamina e os recetores H1 origina os sintomas característicos da rinite alérgica [64, 66]. Assim sendo, os AHs H1 ao ligarem-se de forma competitiva reversível aos recetores deste mediador, vão bloquear o surgimento dos sintomas [70, 71]. Entre os AHs H1 distinguem-se duas gerações [70, 71]. Os fármacos que integram a primeira geração caracterizam-se por uma maior capacidade de causar sedação e efeitos anticolinérgicos [70-72]. Contrariamente, os fármacos de segunda geração exercem os seus efeitos a nível periférico, não resultando em sedação [70, 71]. Entre os fármacos de primeira geração encontram-se a hidroxizina, a difenidramina e a clorfeniramina, por exemplo [70]. A cetirizina, a loratadina, a desloratadina, a azelastina e a fexofenadina são AHs H1 de segunda geração [70, 73].

A abordagem a esta condição durante a gravidez carece de excecional prudência, uma vez que os fármacos utilizados pela mãe podem condicionar o desenvolvimento fetal, o período neonatal e a infância [72, 74]. No primeiro trimestre é ainda mais relevante evitar abordagens farmacológicas, graças ao maior risco de ocorrerem malformações no feto [67, 72, 75]. Inicialmente devem ser privilegiadas intervenções não farmacológicas [75]: a utente deve evitar expor-se ao alergénio, deve utilizar soluções salinas para lavagem nasal e dispositivos que auxiliem na dilatação das narinas,

por exemplo [62, 68, 74]. Quando estes procedimentos são insuficientes e é necessário recorrer a fármacos, utilizam-se geralmente glucocorticoides intranasais ou AHs [67]. A recomendação da utilização destes fármacos na gravidez é controversa. No entanto, de acordo com diversas *guidelines*, os AHs H1 de eleição para a mulher grávida integram a segunda geração, tais como a cetirizina e a loratadina, dada a menor incidência de reações adversas e ausência de risco de malformações fetais [61, 62, 74]. Em oposição, em estudos em animais, a fexofenadina e a desloratadina resultaram em peso reduzido à nascença, tornando-os desaconselhados para grávidas [62, 75]. Para além disso, a fexofenadina levou à interrupção da gravidez em animais [68]. No entanto, esta evidência não se refletiu no ser humano [68]. O RCM do *Zyrtec*, especialidade farmacêutica contendo cetirizina, e do *Claritine*, que contém loratadina, indicam a inexistência de associação entre os fármacos e toxicidade fetal ou materna [76, 77]. Ainda assim, os titulares da autorização de introdução no mercado sugerem que a prescrição seja feita cuidadosamente, no caso do *Zyrtec*, ou que se evite o fármaco, no caso do *Claritine* [76, 77]. Alguns autores indicam que determinados fármacos de primeira geração estão isentos de risco de malformações durante o primeiro trimestre da gravidez, tais como a difenidramina e a clorfeniramina [67, 68, 78, 79]. Contudo, estabeleceu-se associação entre a administração de difenidramina e o desenvolvimento de fenda palatina [62, 75]. Por outro lado, os resultados dos estudos em animais com hidroxizina indicam que a sua utilização no primeiro trimestre deve ser cuidadosa [67]. Ainda assim, uma meta-análise que incluiu estudos com grávidas a utilizar hidroxizina permitiu concluir que a exposição a este fármaco não incrementa o risco de malformações no feto [61]. De igual forma, a utilização de sprays nasais de azelastina é desaconselhada, pois não existe evidência de segurança no Homem e, em estudos em animais, gerou efeitos teratogénicos [62, 75, 80]. Esta classe farmacológica deve ser evitada durante o último mês de gravidez, uma vez que pode desencadear um quadro de ressaca no recém-nascido que se pode prolongar durante cerca de 4 semanas com o surgimento de diarreia, tremores e irritabilidade [67]. Alguns estudos desenvolvidos recentemente demonstraram que, apesar das associações previamente estabelecidas, não existe correlação entre a toma de AHs de ambas as gerações e a ocorrência de malformações fetais [78]. Para além dos AHs, a utilização de sprays nasais de glucocorticoides apresenta, na sua generalidade, segurança durante a gravidez [62, 74, 79]. Entre esta classe farmacológica, a budesonida é preferencialmente utilizada na gravidez [62, 74, 79]. Contudo, num quadro clínico de rinite induzida pela gravidez, estes não apresentam benefício terapêutico [62, 75].

Conclusão:

A controversa relativamente à adequabilidade de certos fármacos, tais como os AHs, na gravidez requer uma análise cuidada do seu benefício-risco. Assim, o estudo da evidência científica disponível acerca da segurança destes fármacos na gestação contribui para um aconselhamento farmacêutico mais informado, que se traduz em melhores resultados de saúde. Caso as abordagens não farmacológicas sejam insuficientes, a cetirizina e a loratadina são os AHs mais recomendados para estas utentes, mas não dispensam de análise da sua adequabilidade para a pessoa em questão.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

2.1. – Profilaxia farmacológica para a infeção por VIH

No decorrer do meu estágio em farmácia comunitária, um doente que suspeitava ter sido contagiado com VIH pediu aconselhamento acerca dos procedimentos a adotar. Este caso tornou evidente a necessidade de o farmacêutico comunitário possuir conhecimento sobre a patologia e as possíveis abordagens perante uma suspeita de infeção.

As farmácias comunitárias encontram-se amplamente distribuídas e, consequentemente, bastante próximas do utente. Desta forma, são os estabelecimentos de saúde de eleição para diversas questões relacionadas com o estado de saúde da população, impactando significativamente os resultados em saúde [81]. Ainda assim, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a sua relevância nos cuidados relacionados com esta patologia deve ser mais explorada [82]. Posto isto, os farmacêuticos comunitários devem estar envolvidos na abordagem multidisciplinar que permitirá diminuir o impacto da patologia.

Vírus e doença

O ano de 1981 ficou marcado pelo reconhecimento do primeiro caso de síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e, desde então, cerca de 85.6 milhões de pessoas foram infetadas pelo vírus, que desencadeou a morte em cerca de 40.4 milhões [83, 84]. Em Portugal, a primeira infeção por VIH foi reportada em 1983 [85]. Até 2021, detetaram-se 64257 casos de infeção pelo vírus, sendo que 23399 evoluíram para o estadio mais grave, a SIDA [85]. Embora o número de novos casos tenha reduzido substancialmente desde o início da epidemia, Portugal possui uma das maiores taxas anuais de novos casos de infeção por VIH e de SIDA na União Europeia [85].

Esta infeção promove a diminuição progressiva das células T CD4+, enfraquecendo o sistema imunitário [86]. Assim, na ausência de tratamento adequado, o indivíduo pode tornar-se suscetível a infeções secundárias por outros microrganismos e ao desenvolvimento de neoplasias que podem conduzir à morte [86].

A transmissão do agente patogénico ocorre através do contacto com fluidos de pessoas infetadas, nomeadamente sangue, leite e esperma [87]. O meio de contágio mais comum é o contacto sexual desprotegido, embora a transmissão através da partilha de seringas, de transplantes de órgãos e a transmissão vertical também possam ocorrer [86, 88].

O VIH é um retrovírus, que integra a família *Retroviridae* e o género *Lentivirus*, podendo dividir-se em 2 tipos: o VIH-1 e o VIH-2 [86-88]. Por sua vez, estes podem subdividir-se em subtipos, estando a maior parte dos casos associada à infeção pelo tipo VIH-1 e pelo seu subtipo do grupo M [84, 87]. Por outro lado, o VIH-2 é menos virulento e é endémico no continente africano, ainda que já seja causador de alguns casos nos restantes continentes [84].

Este vírus apresenta uma estrutura arredondada com um diâmetro de cerca de 100 nm [88]. O virião maduro, no seu interior, possui 2 moléculas de ácido ribonucleico (RNA) em cadeia simples e algumas enzimas indispensáveis para o seu ciclo replicativo, tais como a transcriptase reversa e

a integrase [86-88]. Por outro lado, no invólucro lipídico estão presentes glicoproteínas (gp) que permitem a infecção das células alvo, nomeadamente a gp120 e a gp41, e proteínas das células do hospedeiro [86, 88]. A formação destas moléculas de elevada relevância é dependente de alguns genes: *gag*, *pol* e *env* [88]. O gene *gag* codifica algumas proteínas da cápside e da nucleocápside [88]. Por sua vez, o gene *pol* permite a formação da protease, da transcriptase reversa, da integrase, e da RNase [88]. Finalmente, as gp presentes no invólucro resultam da clivagem da poliproteína gp160 (Env), codificada pelo gene *env* [86, 88]. No entanto, o genoma é constituído por outras regiões codificantes que permitem a produção de proteínas reguladoras [88].

Os principais alvos da infecção por VIH são os linfócitos T CD4+ [86]. Ainda assim, outras células do sistema imune, tais como as células dendríticas, os macrófagos e os astrócitos, podem também ser infetadas pelo vírus [86, 88]. A fase inicial do processo de infecção das células consiste no seu reconhecimento pelo vírus, através da interação entre a gp120 e o recetor, que permite a exposição e a interação com os co-recetores, o recetor de quimiocinas CC tipo 5 (CCR5) ou o recetor de quimiocinas CXC do tipo 4 (CXCR4), da célula alvo [84, 86-89]. Posteriormente, ocorre a fusão do invólucro viral com membrana da célula do hospedeiro, graças a alterações conformacionais no vírus e à intervenção da gp41 [84, 86, 88]. Assim, o material genético e as enzimas virais são libertadas na célula infetada [87, 88]. Durante o transporte da cápside, através dos microtúbulos, para o núcleo da célula, ocorre a descorticação, terminando no interior do núcleo [86].

A transcriptase reversa é responsável por conceber o ácido desoxirribonucleico (DNA) proviral a partir do RNA do vírus, que é depois integrado no material genético da célula infetada pela integrase [84, 86, 88]. As proteínas reguladoras e a maquinaria da célula permitem a transcrição do DNA e tradução do RNA mensageiro resultante [86]. Assim, formam-se poliproteínas, RNAs e outros elementos necessários para o ciclo de vida do vírus [86]. Por conseguinte, ocorre reunião dos componentes e os virões imaturos são libertados da célula por evaginação da membrana plasmática [86]. Por fim, ocorre a clivagem das poliproteínas e a reorganização dos componentes virais permitindo a sua maturação, e, desta forma, a disseminação da infecção [86].

No entanto, após a integração do DNA proviral em algumas células do hospedeiro, tais como os macrófagos, as células dendríticas e os linfócitos T de memória, pode estabelecer-se uma infecção latente [84, 86, 88]. Estes reservatórios são um obstáculo à deteção do vírus pelo sistema imune, dificultando a sua eliminação pela terapêutica antirretroviral [84, 86]. Ainda assim, a produção de novas partículas virais pode ser restabelecida após ativação das células [84].

A patologia desencadeada pela infecção por VIH é crónica e possui 3 fases principais: a fase aguda, assintomática e avançada [86-88]. Durante a fase inicial ou aguda, que surge cerca de 1 a 3 semanas após a infecção, a sintomatologia é inespecífica, caracterizando-se pelo aparecimento de febre, fadiga, dores musculares e articulares, manifestações gastrointestinais, neuropatia aguda e aumento dos nodos linfáticos, por exemplo [84, 88]. Estes sintomas podem manter-se por um período que varia entre 2 e 6 semanas [88]. Nesta fase, o vírus encontra-se no sangue em elevadas quantidades, cerca de 10^5 a 10^6 cópias de RNA/mL, enquanto o número de linfócitos T CD4+ decresce significativamente [84, 86]. Posteriormente, a virémia reduz devido à resposta humoral e celular que se produz [84]. A fase que se segue desenrola-se, geralmente, num período prolongado,

comumente entre 1 e 15 anos, com ausência de sintomas [84, 88]. A fase assintomática está associada a um decréscimo na virémia, com uma replicação viral mais lenta, ainda que a destruição de linfócitos T CD4+ se mantenha [86, 87]. A ausência de tratamento acarreta a transição para a fase avançada [88]. Assim, o contínuo declínio de linfócitos T CD4+ pode desencadear alguns sintomas inespecíficos, tais como febre, candidíase ou perda de peso, que representam um quadro de Complexo Relacionado com SIDA [84, 88]. Este estadió é característico de indivíduos que apresentam valores de células T CD4+ entre 200 e 499 células/ μ L [88]. No entanto, quando as células T CD4+ se encontram abaixo de 200 células/ μ L, origina-se um quadro de SIDA, verificando-se um marcado aumento da virémia [84, 88]. A crescente imunossupressão catalisa o surgimento de neoplasias, tais como, por exemplo, o sarcoma de Kaposi, os linfomas não-Hodgkin e carcinomas induzidos pelo vírus do papiloma humano [84, 87, 88]. Adicionalmente, a resposta imunitária enfraquecida facilita a instalação de infeções oportunistas, particularmente por agentes tais como o *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida albicans*, por exemplo [84, 86-88]. A deteção precoce da infeção e o início atempado da terapêutica, são essenciais para diminuir a mortalidade da patologia, uma vez que na ausência de tratamento, a infeção por VIH conduz à morte em cerca de 10 anos, devido às patologias secundárias [84, 86, 87].

Tratamento antirretroviral

O paradigma associado ao diagnóstico desta patologia sofreu uma drástica alteração, aquando do surgimento dos fármacos antirretrovirais. No entanto, esta terapêutica não representa uma cura para a doença, exigindo tratamento prolongado decorrente da sua cronicidade [86, 90]. A sua introdução permitiu conter a progressão da patologia, diminuindo os diagnósticos de SIDA e a sua letalidade, e, assim, quando iniciados atempadamente, assegurar que a expectativa de vida não seja comprometida comparativamente com a de um indivíduo saudável [84, 86]. O benefício da implementação do tratamento está vinculado com a sua capacidade de diminuir a carga viral e mitigar a destruição de linfócitos T CD4+, o que permite a manutenção da função imune [84, 86]. Para além disso, pretende-se travar a transmissão do vírus, uma vez que os doentes não o transmitem assim que se atingem cargas virais inferiores a 50 cópias de RNA/mL [82, 91]. Atualmente, existem diversos fármacos que atuam nas várias etapas do ciclo replicativo do vírus (tabela 6).

Tabela 6: Fármacos utilizados no tratamento do VIH/SIDA e os seus mecanismos de ação.

Classe	Mecanismo de ação	Exemplos de fármacos
Inibidores nucleótidos/nucleósidos da transcriptase reversa	Após serem alvos de fosforilação intracelular, são incorporados na cadeia de DNA viral que se encontra a ser sintetizada [92]. Dada a ausência do grupo hidroxilo no terminal 3', impedem a síntese da cadeia de DNA do vírus ao ligarem-se à transcriptase reversa de forma competitiva [92].	Abacavir, lamivudina (3TC), tenofovir, didanosina, zidovudina (ZDV), estavudina [91].
Inibidores não nucleósidos da transcriptase reversa	Impedem a ação da transcriptase reversa uma vez que induzem uma alteração na sua conformação [91, 93]. Para tal, ligam-se a esta enzima de forma não competitiva num local alostérico hidrofóbico [91, 93].	Efavirenz, nevirapina, delavirdina, rilpivirina, doravirina [93].
Inibidores da integrase	Bloqueiam a incorporação do material genético do vírus no genoma da célula infetada, ligando-se à integrase [94].	Raltegravir (RAL), dolutegravir (DTG), elvitegravir, cabotegravir, bictegravir [94].
Inibidores da protease	Interagem competitivamente com a protease, impedindo a clivagem das poliproteínas gag/pol [95]. Os viriões formados permanecem imaturos, impedindo a proliferação da infeção [95].	Darunavir (DRV), atazanavir (ATV), indinavir, saquinavir, nelfinavir, lopinavir (LPV), tipranavir [91, 95].
Inibidores da fusão	Ligam-se à glicoproteína viral gp41, travando a fusão do agente patogénico com as células do hospedeiro [96].	Enfuvirtida [96].
Antagonistas do CCR5	Estabelecem uma ligação seletiva e competitiva com o co-recetor CCR5, bloqueando a interação com a subunidade gp120 [97]. Assim, impedem a entrada do vírus na célula do hospedeiro [97].	Maraviroc [98].
Inibidores da fixação	Estabilizam a conformação da gp120, sendo, por isso, um obstáculo à interação com o recetor da célula do hospedeiro [99].	Fostemsavir [99].
Inibidores da pós-ligação	Embora permitam a interação do vírus com o recetor da célula do hospedeiro, ao ligarem-se a um dos domínios do recetor, impossibilitam a alteração conformacional necessária para a entrada do vírus [89, 100, 101].	Ibalizumab [100, 101].

O esquema terapêutico inicial recomendado é composto pelo conjunto de 3 ou mais fármacos, como por exemplo, 2 inibidores nucleósidos/nucleótidos da transcriptase reversa em

conjunto com um outro fármaco, nomeadamente um inibidor não nucleósido da mesma enzima, um inibidor da integrase ou um inibidor da protease juntamente com o ritonavir ou o cobicistat [82, 86, 91, 102]. Os últimos permitem maximizar a concentração sanguínea dos fármacos antirretrovirais aos quais são adicionados através da inibição da maquinaria enzimática responsável pelo seu metabolismo hepático [103]. Este regime terapêutico denomina-se terapêutica antirretroviral combinada (TARVc) ou *highly active antiretroviral therapy* (HAART) e, comparativamente com o tratamento recorrendo a apenas 1 fármaco, permite assegurar mais tempo de vida ao utente [90, 91]. Atualmente, existem medicamentos que contêm diferentes combinações de fármacos de modo a potenciar a adesão à terapêutica dos utentes [84]. No entanto, esta pode ser comprometida pelas diversas reações adversas inerentes à utilização destes medicamentos, nomeadamente osteoporose, diarreia, neuropatia periférica, lipodistrofia, hepatotoxicidade ou complicações renais, por exemplo [90, 91].

Em suma, a TARVc é fulcral para minimizar a progressão da doença e para o controlo da epidemia VIH/SIDA uma vez que, ao suprimir a carga viral para valores indetetáveis, permite diminuir o risco de transmissão e maximizar a qualidade de vida do doente [84, 86].

A intervenção da farmácia comunitária na infeção por VIH/SIDA

A intervenção das farmácias comunitárias na prevenção e tratamento do VIH/SIDA varia ao redor do mundo [82]. Em França, ocorre dispensa clínica de medicamentos antirretrovirais nestes estabelecimentos [82]. Adicionalmente, em alguns estados dos Estados Unidos da América, existe a possibilidade de dispensa clínica de medicamentos utilizados para profilaxia pré-exposição (PrEP) e profilaxia pós-exposição (PPE) [81, 82]. Por outro lado, nas farmácias comunitárias portuguesas, desenvolveram-se alguns projetos que almejam o controlo da doença a nível nacional: o programa de troca de seringas, projetos de dispensa de proximidade e o projeto piloto de testagem [82, 104, 105].

O programa de troca de seringas foi introduzido em 1993 nas farmácias comunitárias e, à semelhança do que ocorre em cerca de 90 países, consiste no fornecimento, a pessoas que utilizam drogas injetáveis, de um kit contendo equipamento estéril para injeção e preservativos [104, 106]. Desta forma, previne-se a partilha de seringas utilizadas mitigando-se a transmissão de doenças nesta população, nomeadamente a infeção por VIH [81, 82, 104]. A facilidade de acesso a farmácias comunitárias torna-as um elemento-chave neste projeto sendo que, a sua participação pode refletir-se numa diminuição de 6,5% das infeções por VIH e uma redução de cerca de 2 milhões de euros de gastos do sistema de saúde [82, 104].

Os programas de dispensa de proximidade facilitam o acesso dos utentes a medicamentos geralmente dispensados nos serviços farmacêuticos hospitalares e, desta forma, potenciam a adesão à terapêutica e o controlo das patologias alvo [107]. Neste sentido, os projetos Farma2Care e TARV II, por exemplo, que tiveram início em 2019 e 2018, respetivamente, permitem a dispensa em farmácia comunitária da terapêutica farmacológica para a infeção por VIH e para outras patologias [108, 109].

Por outro lado, em 2018 implementou-se um projeto piloto que almejava o rastreio em laboratórios e farmácias comunitárias de diversas infeções, tais como a infeção pelo vírus da hepatite C, pelo vírus da hepatite B e pelo VIH [105]. De acordo com os utentes que recorreram aos testes de rastreio, as farmácias apresentam vantagens face a outros locais de testagem dada a maior proximidade e o menor tempo de espera, por exemplo [105].

Complementarmente, as farmácias comunitárias disponibilizam, desde 2019, kits de auto-teste da infeção por VIH para venda [110]. A dispensa destes dispositivos permite satisfazer as necessidades dos indivíduos que procuram maior privacidade e anonimidade no processo de testagem, bem como populações com pouca cobertura de serviços especializados [85, 110]. No entanto, aquando da sua dispensa, o farmacêutico deve garantir que o utente compreende a correta utilização do teste, nomeadamente a colheita da amostra e a leitura dos resultados, bem como os procedimentos a adotar em caso de teste positivo [82].

Ainda que o envolvimento da farmácia comunitária nos cuidados de saúde relacionados com o VIH/SIDA difiram em vários países, existem algumas intervenções inerentes à atividade farmacêutica independentemente da região geográfica. Como profissional de saúde em permanente contacto com o doente, o farmacêutico comunitário deve fomentar a educação e a prática comportamentos seguros que se refletem no menor risco de infeção pelo VIH. Para tal, é crucial, por exemplo, a promoção de práticas sexuais seguras, através do correto uso do preservativo, e o incentivo à utilização de equipamento estéril em consumidores de estupefacientes por via intravenosa [82]. Adicionalmente, através de campanhas educacionais desenvolvidas junto da população que recorre à farmácia, pode promover-se a diminuição da desinformação relacionada com a doença, permitindo mitigar o estigma social que lhe está associado [82].

Apesar da dispensa clínica de medicamentos antirretrovirais ainda não ser prática comum em todas as farmácias comunitárias portuguesas, o farmacêutico deve atentar nos utentes cujo esquema terapêutico inclui esse tipo de medicamentos, dadas as suas particularidades [82]. Os fármacos antirretrovirais apresentam potencial de interação com inibidores ou indutores da enzima do citocromo P450 (CYP) 3A4, tais como o verapamilo e a carbamazepina respetivamente, pelo que o tratamento pode ficar comprometido [82]. Assim, a indicação de medicamentos de venda livre, bem como de outros produtos de saúde, deve ser sustentada por uma avaliação integrada dos medicamentos utilizados pelo utente, garantindo a maximização da segurança e eficácia dos mesmos [82].

Perante um caso de um indivíduo com suspeita de contágio por VIH ou com elevada recorrência de comportamentos de risco, a divulgação da profilaxia farmacológica pode representar um elemento-chave na tranquilização do utente e na prevenção da instalação da patologia. De forma complementar, devem ser estimulados comportamentos que minimizem o risco futuro de infeção e a indicação para que, caso tenha sido exposto ao vírus, o utente se dirija a um hospital da rede de referência para que sejam executados os procedimentos adequados.

Assim, os farmacêuticos comunitários podem contribuir de diversas formas para o controlo da epidemia VIH/SIDA, nomeadamente através da comunicação ao utente de informação acerca da abordagem farmacológica profilática voltada para a patologia.

Prevenção da infeção

O controlo da epidemia VIH/SIDA requer a implementação de medidas preventivas eficazes junto da população, que podem corresponder a intervenções farmacológicas e não farmacológicas [111]. O uso de preservativo e a circuncisão são medidas preventivas não farmacológicas que visam aumentar a segurança durante as relações sexuais [111-113]. Para além disso, a utilização de seringas estéreis inclui-se, também, nesta categoria [111-113]. Por outro lado, é possível atuar farmacologicamente na profilaxia da infeção por VIH através da PrEP e da PPE [111-113]. Para a exposição deste tema à equipa da farmácia, elaborei um poster com algumas propriedades dos fármacos que estão elencados nos esquemas abordados (anexo 4).

PrEP

A PrEP consiste na administração de fármacos antirretrovirais, geralmente por via oral, a indivíduos que apresentam risco elevado de infeção pelo agente patogénico [112-114]. Este regime profilático foi recomendado inicialmente, em 2014, pela OMS para homens que têm sexo com homens, sendo que em 2015, a população alvo da recomendação foi alargada para todos as pessoas que se encontram em risco substancial de infeção [113]. Atualmente, a OMS indica diversos esquemas farmacológicos, entre os quais se encontra a administração oral de medicamentos que possuem tenofovir disoproxil fumarato (TDF), o anel vaginal de dapivirina (DPV) e a administração intramuscular de cabotegravir de longa duração (CAB-LA) [115, 116].

Em Portugal, a aprovação da PrEP ocorreu a 2 de Junho de 2017 [117]. De acordo com a norma nº 025/2017, em Portugal, os esquemas farmacológicos disponíveis incluem a administração oral de TDF com emtricitabina (FTC) diariamente ou *on-demand*, ou, caso a pessoa se revele intolerante à FTC ou desenvolva toxicidade relacionada com a mesma, a administração de TDF em monoterapia diária [118, 119]. O início da sua toma é dependente de prescrição por médicos especialistas da rede de referência hospitalar, sendo recomendada a indivíduos com risco para infeção [117, 118]. Assim, os grupos abrangidos por esta condição correspondem a pessoas que tiveram relações sexuais desprotegidas nos 6 meses anteriores com pessoas cujo estado de saúde relativamente ao VIH é desconhecido ou que se encontrem diagnosticadas com uma infeção sexualmente transmissível [117, 118]. Adicionalmente, caso o uso de preservativo seja inconsistente, indivíduos cujo/a parceiro/a apresenta infeção transmissível por VIH e não se encontra em tratamento ou acompanhamento médico estão aptos para iniciarem PrEP [117, 118]. A utilização de substâncias psicoativas no contexto sexual, a partilha de material para consumo de droga injetável e a discordância serológica num casal que pretende engravidar são também fatores que permitem referência para consulta de PrEP [117, 118]. Até ao final de 2021, 24 hospitais em território nacional disponibilizavam consulta focada na PrEP [85].

TDF/FTC

A combinação de TDF 300 mg e FTC 200 mg encontra-se disponível no mercado através da especialidade farmacêutica *Truvada* [120]. No contexto da PrEP, geralmente, a sua administração é feita diariamente por via oral [120]. No entanto, a norma nacional referente a este

regime, pressupõe a possibilidade da administração desta combinação para PrEP *on demand* [118]. A profilaxia *on demand* é solicitada mediante a ocorrência antecipada de uma possível exposição ao vírus, consistindo na administração de 2 comprimidos no período correspondente às 2 a 24 horas que antecedem o comportamento de risco e de mais 1 comprimido a cada 24 horas até ao último [118, 121]. A redução de custos e de possíveis efeitos adversos decorrentes da menor necessidade de tomas conferem vantagem face ao regime diário [121]. No entanto, o esquecimento de tomas é mais impactante no resultado da terapêutica [121].

O TDF é um pró-fármaco do tenofovir, um análogo de nucleótido inibidor da transcriptase reversa [122]. A elaboração deste pró-fármaco permite ultrapassar as características que dificultam a administração do tenofovir por via oral [122]. A pH fisiológico, o tenofovir encontra-se ionizado pelo que apresenta reduzida capacidade de permear as membranas e, assim, insuficiente biodisponibilidade oral [122]. O TDF, comparativamente com o tenofovir, apresentou, em estudos *in vitro* e *in vivo*, maior atividade antiviral dada a maior rapidez no *uptake* do fármaco para as células e, assim, maior concentração do metabolito ativo [122]. A ativação deste pró-fármaco requer a hidrólise pelas esterases a nível intestinal e plasmático [122, 123]. Considerando a sua semelhança estrutural com o monofosfato de adenosina, após ser fosforilado a nível intracelular, compete com o trifosfato de desoxiadenosina, incorporando-se na cadeia de DNA que se encontra a ser sintetizada [120, 123, 124]. Assim, o tenofovir difosfato inibe a transcriptase reversa bloqueando a síntese da cadeia crescente [120, 122, 124].

Por outro lado, a FTC é um análogo nucleósido da citosina que promove a paragem da replicação do vírus através da inibição da transcriptase reversa [125]. Contrariamente ao tenofovir, antes de ser incorporada na cadeia crescente de DNA, a FTC é alvo de 3 fosforilações [125].

A eficácia desta combinação de fármacos ou do TDF em monoterapia foi aferida em diferentes estudos clínicos voltados para diferentes populações [113]. Uma meta-análise de estudos que, apesar de abrangerem uma diminuta população de mulheres transgénero e mulheres trabalhadoras do sexo, são voltados essencialmente para homens que se relacionam sexualmente com homens, verificou que a utilização de PrEP diariamente ou *on demand* permitiu reduzir em 75% a transmissão do vírus [113]. No entanto, a eficácia obtida é dependente da adesão, sendo que nos estudos que obtiveram valores de adesão à terapêutica superiores 80%, a redução da transmissão atingiu os 86% [113, 126]. Enquanto o risco relativo, em indivíduos cuja adesão à terapêutica é inferior a 80%, é de 0,55, ou seja, a redução do risco de infeção atinge apenas 45% [113].

Segundo Murchu *et al.*, a falta de eficácia revelada em alguns estudos que incidem em casais heterossexuais reflete a falta de adesão à terapêutica [113]. No entanto, os participantes do estudo de Thigpen *et al.* tiveram uma adesão à terapêutica considerável (84,1%) e, desta forma, a PrEP com TDF/FTC revelou ser eficaz, sendo o risco relativo de 0,2 [127]. Ainda assim, o esquema terapêutico não apresentou a mesma proteção em participantes do sexo feminino [113]. O tempo de semivida e a concentração do tenofovir nos tecidos cervicovaginais são inferiores ao obtido na mucosa retal, pelo que a adesão à terapêutica apresenta maior relevância na população do sexo feminino [126]. Adicionalmente, o tempo necessário para atingir concentrações intracelulares que

conferem proteção em diferentes tecidos varia, correspondendo a 7 dias para o tecido colorretal e cerca de 21 dias para o tecido vaginal [126].

Em casais heterossexuais serodiscordantes, isto é, em que um dos elementos se encontra infectado por VIH e o outro não, a PrEP recorrendo a TDF/FTC ou TDF em monoterapia são também eficazes, reduzindo em 75% e 67%, respetivamente, o risco de contágio [113, 120].

O estudo desenvolvido por Choopanya *et al.* revelou que a administração de TDF reduziu em 49% o risco de infeção em pessoas que utilizam drogas por via intravenosa [113]. No entanto, o resultado deve ser cuidadosamente interpretado, uma vez que a via de transmissão do vírus nos participantes infectados não se encontra descrita [113].

A testagem prévia à prescrição desta combinação é crucial para mitigar a emergência de resistências, uma vez que a ausência de um terceiro fármaco facilita a instalação da mesma em indivíduos infectados à data do início da administração [114, 120, 126]. Esta deve ser repetida a cada 3 meses a partir do início da profilaxia farmacológica [114].

A administração de TDF/FTC pode estimular o desenvolvimento de toxicidade renal [102]. Maioritariamente, estes fármacos são eliminados a nível renal através de secreção tubular e filtração glomerular, pelo que a acumulação de TDF nas células tubulares proximais desencadeia danos nas mesmas [120, 124, 126]. Assim, a síntese de DNA mitocondrial pode ficar comprometida, acarretando disfunção metabólica e celular [126]. Desta forma, pode instalar-se insuficiência renal, síndrome de Fanconi, hipofosfatémia e os níveis de creatinina podem elevar-se [120]. Dado o risco de nefrotoxicidade, a função renal dos utentes deve ser monitorizada frequentemente e a prescrição a indivíduos com taxa de filtração glomerular inferior a 60 mL/min não é recomendada [102]. Adicionalmente, o TDF pode interferir na expressão génica e função dos osteoblastos, sendo possível ocorrer diminuição da densidade mineral óssea [102, 120, 126]. Ambos os efeitos são geralmente transitórios, pelo que a densidade mineral óssea e a função renal normalizam após paragem da administração [111]. A ocorrência de complicações gastrointestinais e perda de peso também pode verificar-se durante a administração de *Truvada* [120, 124].

Desde 2018, a OMS contempla a possibilidade de alterar o esquema terapêutico utilizado através da substituição da FTC pela 3TC [115]. Este é um fármaco análogo nucleósido da citosina que, após ser submetido a fosforilação intracelular, interfere na replicação do vírus [128]. Ambos os metabolitos monofosfato e trifosfato são capazes de inibir a transcriptase reversa [129]. A possibilidade desta substituição assenta na equivalência estrutural e farmacológica dos fármacos [112]. A distribuição da FTC e da 3TC no sêmen e no fluido cervicovaginal do ser humano não apresenta diferenças significativas e ambos atingem elevadas concentrações a nível genital [112]. Adicionalmente, apesar de não ser conhecida a concentração obtida da 3TC a nível dos fluidos retais humanos, em macacos *rhesus* esta é elevada [112]. Embora, em monoterapia, a FTC conduza a uma redução da carga viral mais expressiva, quando se encontram em terapêuticas combinadas, ambos geram resultados semelhantes [112]. Ainda que não se tenha aferido a eficácia, em ensaios clínicos, do esquema terapêutico com TDF/3TC como PrEP, a semelhança farmacológica e de toxicidade da FTC e 3TC viabilizam a sua recomendação [112].

Os efeitos adversos ósseos e renais do TDF podem comprometer o progresso da PrEP pelo que é necessário definir alternativas mais seguras. O tenofovir alafenamida (TAF) é um pró-fármaco do tenofovir, que permite potenciar a sua biodisponibilidade oral [130]. Contrariamente ao que ocorre com o TDF, o TAF só é metabolizado a tenofovir no interior das células pela catepsina A [122]. Desta forma, os níveis plasmáticos de tenofovir são significativamente inferiores, o que reduz os efeitos renais e ósseos que se verificam com o pró-fármaco anterior [113, 122]. Apesar do perfil de segurança ser mais favorável, o TAF fomenta o aumento da concentração sanguínea de lípidos e glicose, podendo aumentar o risco de enfarte do miocárdio e diabetes [122]. A eficácia e segurança do esquema FTC/TAF foi comparada com o esquema FTC/TDF no ensaio clínico de fase III, DISCOVER [122]. Entre os 2700 indivíduos submetidos a PrEP com FTC/TDF, 15 foram infetados com VIH, enquanto no outro com 2699 participantes, surgiram 7 novas infeções [122]. Assim, considerou-se que o esquema com TAF não era inferior ao previamente recomendado [113, 122].

Os esquemas contendo TDF/FTC, TDF/3TC e TAF/FTC apresentam atividade contra o VIH-2, pelo que a proteção conferida abrange os 2 tipos virais [131, 132].

DPV

A estreita correlação entre a adesão à terapêutica e a eficácia da PrEP oral condiciona os resultados em saúde das pessoas que percecionam a toma diária de medicamentos como um obstáculo [116, 133-135]. Por conseguinte, o desenvolvimento de medicamentos com regimes de administração mais cómodos para estes indivíduos, tais como formulações de longa duração, é mais um passo no controlo da epidemia [133-135]. Para além disso, os efeitos adversos e o estigma social associado ao uso de PrEP oral podem condicionar a adesão a este regime convencional [136]. Na África Subsaariana cerca de 59% das novas infeções por VIH ocorrem na população feminina, pelo que o estabelecimento de novas estratégias farmacológicas preventivas permitirá incrementar a adesão e, assim, reduzir o impacto da patologia nesta faixa populacional [136, 137].

Neste sentido, em 2021, a OMS passou a contemplar, na estratégia de prevenção combinada contra o VIH-1, a recomendação condicional do uso do anel vaginal de DPV [115, 136]. Este é um medicamento de longa duração para mulheres com mais de 18 anos de idade em risco de infeção para as quais a PrEP oral não é uma opção viável [115, 136]. Em 2020, a EMA deu um parecer positivo relativamente à utilização deste medicamento fora da União Europeia, dada a sua parceria com a OMS na avaliação de medicamentos utilizados em patologias de elevada relevância na saúde pública mundial [138].

A DPV é um fármaco dotado de elevada potência e tempo de semivida, com reduzido potencial citotóxico, pelo que a sua utilização em formulações de aplicação vaginal é bastante promissora [139]. No entanto, não é ativo contra o VIH-2 [140].

Algumas formulações com anéis vaginais já se encontram comercializadas, nomeadamente para controlar a libertação de hormonas em contraceptivos [141]. Este é um anel composto por um elastómero de silicone que contém um fármaco não nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, libertando-o localmente pelo que a exposição sistémica ao fármaco é limitada [115, 136, 139]. Assim, caso este órgão seja o canal de transmissão, a replicação viral é bloqueada impedindo a

disseminação da infecção [115, 138]. A libertação do fármaco ocorre lentamente ao longo de 28 dias, período após o qual deve ser substituído [115, 136]. Ao longo deste tempo, a libertação de DPV no trato genital permite atingir, neste tecido, concentrações de fármaco 4000 vezes superiores à concentração necessária para atingir metade do efeito máximo (EC_{50}) contra o vírus em células MT4 [139]. Assim, para além da facilidade da aplicação, o amplo intervalo entre a troca é atrativo face à administração diária da PrEP oral [139].

Os ensaios clínicos randomizados, Ring Study e ASPIRE, permitiram avaliar a sua eficácia [115, 137]. Através destes ensaios, concluiu-se que o anel vaginal permitiu a redução do risco de infecção por VIH-1 em 31% no Ring Study e 27% no ASPIRE [142]. A limitada eficácia deverá estar relacionada com falta de adesão à terapêutica, uma vez que nas mulheres entre os 18 e os 21 anos, do ASPIRE, não se verificou diminuição do risco de infecção provavelmente decorrente da pobre adesão [142]. Ainda que o perfil de resistência a fármacos da classe dos inibidores não nucleosídeos da transcriptase reversa seja preocupante, nenhum dos participantes destes estudos que sofreram seroconversão possuía vírus resistentes a fármacos integrantes desta classe [140, 142]. Alguns estudos posteriores indicam uma eficácia mais expressiva na redução da transmissão, em torno dos 62% [115, 142].

Os estudos de Brown *et al.* reforçaram a estreita associação entre a boa adesão à terapêutica e a diminuição do risco de infecção por VIH-1 [143]. Para tal, determinou-se a quantidade de fármaco presente no anel após a sua utilização, o que reflete a adesão à PrEP e permitiu estratificar as mulheres consoante o grau de adesão [143]. Em casos de boa adesão à terapêutica, cerca de 16% a 18% do fármaco é libertado do anel, isto é, cerca de 4 mg a 4,5 mg, atendendo a que a dosagem inicial de fármaco no anel era de 25 mg [143]. Em mulheres cujos anéis apresentavam quantidades indicativas de libertação de menos de 0,9 mg de fármaco, isto é, com pobre adesão, a incidência da infecção foi equivalente ao uso de placebo [143]. No entanto, quando a libertação de fármaco foi superior a 0,9 mg, houve 48% de redução do risco de infecção [143]. Já a adesão que desencadeia libertação de mais de 4 mg de DPV pode reduzir em 75-91% o risco de ser infetado pelo vírus [143]. O trabalho desenvolvido por Chen *et al.* corrobora a necessidade de uma boa adesão à terapêutica, uma vez que a queda da concentração de DPV, no tecido cervical e no fluido cervicovaginal, 3 dias após a remoção do anel já é significativa [140].

A limitada absorção sistémica da DPV condiciona a eficácia deste medicamento caso a exposição ao vírus não ocorra por via vaginal [144]. Por outro lado, a reduzida absorção do fármaco permite minimizar a sua toxicidade [142]. No entanto, a ocorrência de algumas complicações a nível vaginal é comum durante a utilização deste medicamento, pelo que se pode verificar o surgimento de prurido, vulvovaginite, dores na região pélvica e infeções urinárias, por exemplo [138].

CAB-LA

Em 2022, a OMS passou a incluir nas suas *guidelines* a recomendação condicional para a utilização de CAB-LA no contexto de PrEP [116, 145]. O cabotegravir é um fármaco inibidor da integrase, impedindo a incorporação do DNA do vírus no material genético da célula do hospedeiro [146]. Em estudos *in vitro*, este fármaco foi eficaz contra o VIH-2 [147].

O CAB-LA corresponde a uma nanossuspensão que, após ser injetada, forma um depósito permitindo que a dissolução do fármaco no fluido intersticial seja controlada [148]. A sua administração pode exigir uma fase introdutória oral diária de 30 mg durante 1 mês, que almeja verificar a tolerabilidade ao fármaco, e, posteriormente, administra-se a nanossuspensão injetável [111, 117]. A posologia recomendada é, nos primeiros 2 meses, de uma injeção de 600 mg de cabotegravir por mês e posteriormente uma injeção bimestral com a mesma dosagem [111].

Comparativamente com a formulação oral, cujo tempo de semivida corresponde a 38 horas, o CAB-LA permitiu incrementar este valor para 3 a 7 semanas [146]. A longa duração do fármaco a nível da corrente sanguínea permite espaçar as administrações do medicamento e conferir segurança caso ocorra esquecimento e/ou atraso na administração [134, 149]. No entanto, esta característica aumenta a suscetibilidade, caso haja infeção posterior à interrupção do esquema, por exemplo, de se instalar resistência viral [134]. Atendendo a que, num ensaio clínico de fase II, ao fim de 76 semanas após a última administração do fármaco, se verificou que 13% dos homens cisgénero e 42% das mulheres cisgénero ainda apresentava quantidades detetáveis do fármaco no sangue, pode ser relevante implementar estratégias para minimizar esse risco, tal como a administração de PrEP oral, nomeadamente o esquema TDF/FTC, reforçar o uso de preservativo, entre outros [134, 135].

De modo a aferir a concentração de fármaco obtida no trato vaginal e retal, desenvolveram-se estudos em humanos e em primatas não-humanos [146]. Para que a transmissão por via sexual seja prevenida, é essencial que nestes tecidos a concentração seja suficiente para travar o vírus [146]. Em primatas não humanos, obtiveram-se concentrações mais elevadas a nível retal, verificando-se o oposto nos voluntários humanos [146].

A comparação da eficácia deste regime com a PrEP oral constituída por TDF e FTC foi estabelecida em ensaios clínicos de fase IIb/III, o HPTN 083 e o HPTN 084 [111, 116, 134, 146]. Estes focaram-se em populações diferentes, nomeadamente homens cisgénero e mulheres transgénero que se relacionam sexualmente com homens, no caso do HPTN 083, e mulheres cisgénero, no caso do HPTN 084 [111, 134, 146]. O HPTN 083 revelou que o CAB-LA reduz em 66% o risco de infeção comparativamente com a profilaxia convencional, dado que apenas 12 dos 51 novos casos de infeção durante o ensaio surgiram no grupo que utilizava o regime inovador [116, 134, 146]. No outro ensaio, apenas 4 das 38 novas infeções por VIH ocorreram no grupo cujo regime de PrEP consistia em injeções de CAB-LA a cada 2 meses [134, 146]. Entre os indivíduos infetados no grupo do TDF/FTC, verificou-se que 35 apresentavam uma fraca adesão à terapêutica, com menos de 2 tomas por semana [116]. Desta forma, o HPTN 084 permitiu concluir que este regime reduz em cerca de 90% o risco de infeção relativamente ao TDF/FTC [111, 146]. Uma meta-análise destes estudos revelou um benefício de redução de risco de infeção por VIH em 79% comparativamente ao TDF/FTC, que deverá estar associada a falhas na adesão no grupo de PrEP oral [116].

A reação adversa mais frequentemente reportada durante os ensaios foi desconforto no local de administração, que tende a apaziguar ao longo do tempo [134, 135, 146]. A ocorrência de

diarreia, fadiga e estado febril é também comum [111]. Adicionalmente, ainda que a associação não esteja totalmente esclarecida, o CAB-LA pode desencadear aumento de peso [134, 135].

Assim, estes ensaios evidenciaram a expressiva eficácia da administração intramuscular de CAB-LA a cada 8 semanas na profilaxia da infeção em estudo, bem como a sua tolerabilidade. No entanto, a falta de estudos focados em populações de risco, tais como utilizadores de drogas injetáveis, condicionou a recomendação por parte da OMS [116].

PPE

A utilização de fármacos para prevenir o estabelecimento de uma infeção por VIH após o contacto de risco também é viável, através dos regimes que incluem a PPE [114]. Esta é aplicável a contextos ocupacionais e a contactos de risco em contextos não ocupacionais [114].

A profilaxia farmacológica deve ser considerada para indivíduos seronegativos que foram expostos a fluidos, tais como sangue, secreções genitais, líquido amniótico, cérebroespinal e pleural, de indivíduos positivos para VIH através das suas mucosas ou por via parentérica, nomeadamente pele danificada ou inserção subcutânea ou intramuscular [102, 115]. Por outro lado, o risco de infeção pela exposição a lágrimas, saliva, suor e urina é negligenciável, pelo que a PPE não é recomendada [115]. De igual forma, caso o contacto com o doente seropositivo tenha sido por via sexual, a PPE não é recomendada se a sua carga viral permita classificá-lo como indetetável [102].

A toma de PrEP dispensa a adição de fármacos que integram a PPE, exceto em casos de adesão inconsistente e caso a pessoa infetada com quem contactou possua um vírus com resistência conhecida aos fármacos utilizados para PrEP [150].

Em Portugal, o acesso a esta intervenção farmacológica requer a avaliação por um médico que integre um hospital da rede de referência para o tratamento da VIH/SIDA, pelo que os utentes se devem dirigir aos seus serviços de urgência em caso de suspeita de contágio [119].

A duração do esquema terapêutico é de 28 dias, sendo imprescindível que a administração seja feita nas 72 horas que seguem ao contacto de risco e, preferencialmente, menos de 2 horas depois do mesmo [150]. Após estas 2 horas, a eficácia decresce gradualmente ao longo do tempo [150]. A urgência desta administração decorre da distribuição do vírus no organismo ao longo do tempo [150]: inicialmente, ocorre replicação do agente nos macrófagos e células dendríticas que se encontram nos tecidos próximos do local exposto [150]. Cerca de 48 a 72 horas depois, o vírus prolifera-se nos nodos linfáticos da região e, nos dias que se seguem, dissemina-se por todo o organismo [150]. Assim sendo, a intervenção atempada é fulcral na contenção da infeção [150]. Tal como na PrEP, a adesão é crucial para a eficácia da PPE pelo que os fármacos devem ser bem tolerados pelos utentes [114].

A OMS recomenda que os esquemas profiláticos sejam compostos por 3 fármacos, embora considere a possibilidade de se obter eficácia apenas com 2 [115, 151]. Por conseguinte, o esquema base de PPE é composto por TDF e FTC ou 3TC, sendo que o terceiro fármaco pode ser o DTG, atazanavir com ritonavir (ATV/r), darunavir com ritonavir (DRV/r), lopinavir com ritonavir (LPV/r) ou RAL [115, 151]. O esquema composto por 3 fármacos apresentou maior eficácia e menor risco de

desenvolvimento de resistências do que os conjuntos de 2 ou 4 fármacos, e menor risco de descontinuação decorrente de efeitos adversos do que os esquemas de 4 fármacos [152].

A sua eficácia é dificilmente quantificável, dadas as questões éticas subjacentes à abstenção de tratamento de indivíduos expostos, necessária à execução dos ensaios clínicos [151-153]. Pelo que, os estudos que sustentam a implementação da PPE são, essencialmente, estudos em animais, estudos observacionais em contextos ocupacionais, não ocupacionais e de transmissão vertical [152, 154]. Os estudos pioneiros na implementação da PPE surgiram na década de 90 [153]. Um destes correspondeu a um estudo caso-controlo retrospectivo internacional que envolveu 710 profissionais de saúde que tinham sido expostos ao vírus em contexto profissional [155]. Entre estes indivíduos, 31 foram designados casos e os restantes 679 eram controlos [155]. Neste estudo, o esquema profilático era composto por ZDV numa dosagem de 1000 mg diários durante 3 a 4 semanas [155]. Este foi administrado a 9 dos indivíduos que acabaram por apresentar seroconversão e a 247 indivíduos controlo [155]. Após o ajuste a outros fatores relacionados com o risco de infeção, os investigadores concluíram que a administração do fármaco reduzia em 79% o risco de infeção nesta população [155]. Uma meta-análise de 25 estudos em primatas não humanos revelou uma diminuição de 89% do risco de infeção por vírus da imunodeficiência símia (VIS), um vírus próximo do VIH, nos elementos a que administravam estes fármacos [152, 153]. No entanto, ainda que existam semelhanças entre os modelos animais e o Homem, os resultados destes estudos devem ser analisados prudentemente [153].

Esquema base

A OMS contemplava, em *guidelines* anteriormente publicadas, a recomendação de PPE com um esquema base constituído por ZDV e 3TC, em conjunto com o LPV/r [156]. Ainda que a ZDV, um inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa, tenha sido um fármaco chave nos estudos precursores da implementação da PPE, apresenta inúmeros efeitos secundários que dificultam a sua utilização [157]. A ocorrência de náuseas, diarreia, dores musculares, insónia, toxicidade hepática e supressão medular, por exemplo, está associada à sua administração [157]. Por conseguinte, a probabilidade de descontinuação da toma dos medicamentos é maior [157]. A seleção de esquemas base contendo tenofovir em detrimento da ZDV reflete a melhor tolerância aos mesmos [156, 157].

A análise de 13 estudos observacionais e 2 ensaios clínicos randomizados com diferentes esquemas profiláticos contendo TDF/FTC ou ZDV/3TC, permitiu concluir que a taxa de tratamentos completos é superior com os esquemas que possuem o TDF em conjunto com FTC [156]. Para além disso, esses fármacos conduziram a menos descontinuações relacionadas com efeitos adversos, com uma taxa de 0,3%, enquanto os esquemas terapêuticos com ZDV geraram 3,2% [156]. Por outro lado, um estudo observacional prospetivo numa coorte norte americana seguiu 2772 pacientes com prescrição para PPE [154]. O esquema com ZDV/3TC resultou numa adesão de 60%, enquanto 72% dos indivíduos com prescrição de TDF/FTC apresentaram adesão à terapêutica, refletindo o seu perfil mais tolerável [154]. Neste estudo ocorreram 10 seroconversões, sendo que apenas 1 delas foi considerada uma falha na terapêutica pelos investigadores [154]. Para além da adesão à

terapêutica, a diminuição de comportamentos de alto risco, é um fator essencial para que a PPE demonstre eficácia [154]. Assim, as 9 seroconversões restantes deverão ser uma consequência dos comportamentos de risco perpetuados pelos utentes [154].

O terceiro fármaco

Nas *guidelines* publicadas, a OMS recomenda a utilização de um terceiro fármaco, sendo que a escolha deverá depender da tolerabilidade, disponibilidade e custo, por exemplo [115, 156].

O DTG é o fármaco que deve ser privilegiado, dada a maior tolerabilidade e, consequente, maior percentagem de pessoas que realizam PPE na sua duração completa [115]. Este é um inibidor da integrase que, para além da sua elevada potência e barreira genética, possui um tempo de semivida terminal considerável (12 horas) permitindo apenas 1 administração diária [158, 159]. Após a sua administração, é encontrado em concentrações eficazes em diferentes tecidos, tais como o vaginal e o colorretal, e fluidos, tais como o cerebrospinal, cervicovaginal e seminal [158]. As suas reações adversas mais frequentes são manifestações gastrointestinais, tais como náuseas e diarreia, e cefaleias [160]. Ainda que raro, é possível que o DTG desencadeie o desenvolvimento de complicações hepáticas, pelo que é aconselhável rastrear outras infeções virais no órgão suscetível [159]. O DTG é um inibidor do transportador de cationes orgânicos 2 (OCT2), que está relacionado com a secreção tubular de creatinina a nível renal. Assim sendo, a sua administração pode gerar uma queda na taxa de filtração glomerular que é potenciada pela co-administração de tenofovir [159]. Este fármaco aumenta o risco de desenvolvimento de defeitos no tubo neural, sendo desaconselhado em mulheres em idade fértil que não utilizem métodos contraceptivos [152]. Ainda que exija estudos adicionais, a atual evidência aponta para que o DTG apresente eficácia contra o VIH-2 [161]. Este facto foi demonstrado em estudos *in vitro* que indicaram potência equivalente contra os dois tipos virais, e em estudos em animais e num ensaio clínico de fase II em humanos, nos quais permitiu diminuir a carga viral [161].

Os restantes fármacos abrangidos na *guideline* pertencem à classe dos inibidores da protease (ATV, DRV e LPV), conjugados com o potenciador farmacocinético, e à classe dos inibidores da integrase (RAL) [115]. De acordo com uma revisão sistemática, a utilização de DRV/r como 3º fármaco conduziu a que 94% dos utentes completassem o esquema terapêutico [159]. Por outro lado, com o RAL e o LPV/r a taxa reduziu para 75% e 71%, respetivamente [159]. Este valor pode estar relacionado com a posologia de cada um dos esquemas, uma vez que o RAL e o LPV/r exigem duas tomas por dia, enquanto o DRV/r é administrado numa toma única diária [115]. O ATV possui um tempo de semivida de 6 a 7 horas, que é potenciado para as 11 horas pelo ritonavir, pelo que é administrado apenas 1 vez por dia [124]. Este fármaco não aumenta o risco de desenvolver dislipidemia e redistribuição da gordura corporal, ainda que estes estejam comumente associados aos inibidores da protease [124]. As proteases dos 2 subtipos virais apresentam apenas 39-48% da sua sequência em comum [132]. Os inibidores da protease foram desenvolvidos tendo em consideração a estrutura da protease do VIH-1, dada a sua ampla distribuição mundial [132]. Assim, apesar das enzimas apresentarem alguma homologia, a sua eficácia e afinidade para a protease do

VIH-2 é limitada [132]. Entre os recomendados para PPE, os inibidores da protease mais potentes no VIH-2 são o LPV e o DRV, enquanto o ATV apresenta reduzida potência [132, 162].

Por outro lado, existe benefício na utilização de inibidores da integrase no tratamento de pessoas infetadas por VIH-2 [163]. A eficácia dos fármacos na supressão da sua replicação foi demonstrada em estudos *in vitro*, ainda que o surgimento de resistências a possa comprometer [163]. Para além disso, em ensaios clínicos verificou-se que em indivíduos sem tratamento antirretroviral prévio, esquemas terapêuticos contendo RAL e elvitegravir foram eficazes contra o VIH-2 [163]. Assim, estes fármacos deverão ter efeito protetor relativamente à infeção pelo mesmo.

Por outro lado, a utilização de efavirenz para PPE pode comprometer os resultados em saúde, uma vez que os seus efeitos adversos a nível do sistema nervoso central são significativos [115]. Apesar de ser bem tolerado no contexto de tratamento da patologia, os efeitos na saúde mental em conjunto com a ansiedade relacionada com a exposição ao vírus podem levar a descontinuação da terapêutica [115]. Desta forma, o efavirenz só deve ser considerado caso não hajam outras opções disponíveis [115].

Conclusão

A proximidade entre as farmácias comunitárias e a população, torna-as locais de excelência para o esclarecimento de dúvidas relacionadas com a saúde do utente. A epidemia VIH/SIDA ainda não tem um fim em vista, pelo que são necessários esforços multidisciplinares para diminuir o impacto da patologia na saúde pública. Desta forma, neste contexto podem ser divulgadas as diversas medidas preventivas comportamentais e farmacológicas. A implementação da profilaxia farmacológica pode ocorrer em diferentes contextos: pré-exposição e pós-exposição. Para PrEP, a OMS recomenda esquemas farmacológicos que utilizam diferentes vias de administração. Apesar de o benefício do TDF/FTC oral se encontrar estabelecido para diversas populações, os seus efeitos adversos e a sua posologia podem ser um entrave aos seus resultados. Assim, as opções profiláticas de longa duração, tais como o anel vaginal de DPV e o CAB-LA, podem representar soluções para pessoas em risco que não querem, toleram ou não se adaptam às exigências da PrEP oral. Por outro lado, apesar de não se terem desenvolvido ensaios clínicos para averiguar a eficácia da PPE, a evidência gerada por estudos observacionais e por estudos em animais aponta para a vantagem na sua utilização mediante uma exposição de risco. Para além do esquema farmacológico base contendo TDF/FTC, a OMS recomenda diversas opções de fármacos que se devem juntar. Estes fármacos são administrados em diferentes posologias e dotados de perfis de segurança que devem ser considerados mediante o utente. Assim, ainda que a sua dispensa clínica em farmácia comunitária não seja prática comum em Portugal, o conhecimento acerca da profilaxia farmacológica é essencial para que farmacêutico comunitário possa apaziguar a ansiedade gerada pela exposição ao vírus pelo utente, bem como para indicar adequadamente os procedimentos que o mesmo deve adotar.

2.2. – A lisdexanfetamina no tratamento da Perturbação de Hiperatividade e/ou Défice de Atenção

Mundialmente, cerca de 5% das crianças e adolescentes, e 2,5% da população adulta possuem diagnóstico de Perturbação de Hiperatividade e/ou Défice de Atenção (PHDA), sendo esta a perturbação comportamental mais comum na infância [164, 165]. Durante o meu estágio em farmácia comunitária, fui exposto a utentes que possuíam prescrições médicas para a lisdexanfetamina (LDX). Pelo que, no sentido de aprofundar o meu conhecimento sobre este fármaco e sustentar um atendimento ao utente de qualidade, versei-me na compreensão das suas características, bem como da perturbação para a qual está indicado.

PHDA

A PHDA é um distúrbio do neurodesenvolvimento que surge, principalmente, durante a infância, e em alguns casos permanece até à vida adulta, podendo ocorrer atenuação da sintomatologia [166-170]. Os utentes com PHDA possuem graus elevados e persistentes de hiperatividade, impulsividade e falta de atenção [165, 170]. Desta forma, o seu diagnóstico é baseado em sintomas e alterações comportamentais, de acordo com alguns critérios, tais como os definidos pelo Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais, da Associação Psiquiátrica Americana, ou pela Classificação Internacional de Doenças da OMS, por exemplo [169, 171]. O diagnóstico requer que os sintomas se manifestem sem outras possíveis causas, em diferentes ocasiões e, no mínimo, durante 6 meses [170, 171]. Esta perturbação pode oscilar ao longo do tempo entre as diferentes apresentações: predominantemente desatenção, predominantemente impulsividade/hiperatividade ou uma combinação destes fatores [168, 169, 171]. Habitualmente, a primeira apresentação corresponde à hiperatividade/impulsividade, surgindo entre os 3 e os 4 anos de idade [168]. Entre os 5 e os 8 anos de idade, o quadro clínico consiste, geralmente, num incremento de falta de atenção ou na manifestação combinada [168]. Esta sintomatologia é responsável por um comprometimento significativo da qualidade de vida dos indivíduos, nomeadamente a nível ocupacional, académico e social [170, 172]. Assim sendo, pode representar um fator de risco para a ocorrência de patologias psiquiátricas em utentes adultos [171]. Para além disso, uma proporção elevada de pessoas com PHDA, apresentam outras condições tais como ansiedade, depressão, abuso de substâncias, perturbação do espectro do autismo, dificuldades de aprendizagem, alteração do padrão do sono e perturbação bipolar [168, 171].

A PHDA é uma perturbação complexa, cuja etiologia e fisiopatologia envolvem inúmeros fatores e ainda carecem de esclarecimentos [164, 171]. O risco de desenvolver esta perturbação pode ser aumentado mediante a presença de fatores biológicos, genéticos e ambientais [164, 169]. A incidência em indivíduos do sexo masculino é superior ao sexo feminino [168]. Por outro lado, a influência da genética é significativa [169]. Mediante a presença de características biológicas ou genéticas predisponentes, alguns fatores ambientais podem estimular o surgimento da PHDA: durante a gestação, a exposição a álcool e tabaco, o stress e a capacidade tiroideia comprometida, por exemplo [169, 171]. A obesidade, a deficiência em ferro, a exposição a pesticidas e outros

químicos, as dificuldades socioeconômicas e o mau ambiente familiar são exemplos de fatores ambientais e sociais que aumentam o risco de o indivíduo desenvolver PHDA [169, 171].

As causas subjacentes à condição em discussão podem envolver a desregulação de neurotransmissores, alterações na sobrevivência das células neuronais e no seu ambiente inflamatório, e desregulações do ritmo circadiano [164, 171]. Em indivíduos com esta perturbação, a maturação e a ativação de algumas regiões cerebrais, tais como o córtex pré-frontal, o cerebelo, e núcleo caudado, pode estar comprometida [164, 171]. Estas regiões regulam essencialmente a atenção, a aprendizagem, a capacidade inibitória, o comportamento, os impulsos e os sentimentos [164, 171]. As alterações morfológicas nestas regiões cerebrais, verificada em alguns casos, pode derivar da desregulação do balanço entre a neurogénese e a neurodegeneração, bem como pela diferenciação deficitária destas células [169, 171, 173].

O equilíbrio entre neurotransmissores tais como a dopamina, a noradrenalina, a serotonina, o glutamato e o ácido gama-aminobutírico (GABA) é essencial para a correta função cerebral [171]. No contexto da PHDA, a nível do córtex pré-frontal, os níveis de dopamina na fenda sináptica encontram-se diminuídos, devido à disfunção dos seus recetores e ao aumento do transportador de dopamina (DAT), responsável pelo seu *reuptake* [165, 171]. No entanto, alguns estudos refutam esta hipótese, indicando que ocorre uma diminuição da libertação do neurotransmissor e uma diminuição dos transportadores em indivíduos sem tratamento [165]. Para além disso, a desregulação das vias serotoninérgicas, que estão envolvidas na impulsividade e hiperatividade, e do equilíbrio entre o glutamato e o GABA contribuem para o agravamento da sintomatologia e para as alterações dopaminérgicas [171]. Atendendo a que a transmissão dopaminérgica é responsável pela regulação da motivação e do sistema de recompensa, o decréscimo da sua quantidade pode conduzir à falta de atenção, decorrente da diminuição da motivação [171]. A sinalização noradrenérgica está também envolvida significativamente na fisiopatologia da PHDA [164, 171]. Este é um neurotransmissor que interfere na memória, ansiedade, atenção e na resposta inibitória [171]. No entanto, nesta perturbação, os seus níveis na fenda sináptica encontram-se diminuídos, em consequência de alterações na função do transportador de noradrenalina (NET), que é uma proteína responsável pelo seu *reuptake* [171].

O impacto da neuroinflamação e do ciclo circadiano na fisiopatologia desta perturbação não está tão esclarecido como os fenómenos anteriores [171]. Na PHDA desenvolve-se um ambiente pró-inflamatório a nível cerebral com o aumento de citocinas que impulsionam o processo inflamatório, tais como o fator de necrose tumoral (TNF) beta, as interleucinas (ILs) 1, 5 e 16, e o interferão alfa, por exemplo [171]. Contrariamente, a IL-4 e a IL-13 diminuem, atenuando o seu efeito anti-inflamatório [171]. O ambiente celular gerado aumenta o stress oxidativo, e perturba a fisiologia dos neurotransmissores e dos neurónios [171]. A relação com o ciclo circadiano estabelece-se a diferentes níveis [171]. Em indivíduos com PHDA, constatou-se a presença de mutações no gene de um ativador da transcrição envolvido nos mecanismos reguladores do sono e do humor, o que pode contribuir para o agravamento do quadro clínico [171]. Para além disso, os reduzidos níveis de melatonina de alguns utentes e o ciclo de sono irregular são também fatores que potenciam a intensidade dos sintomas [171].

Tratamento

A complexidade desta perturbação exige que a sua abordagem terapêutica seja multidisciplinar, envolvendo diferentes profissionais de saúde que assegurem intervenções não farmacológicas e farmacológicas, se for adequado [166, 168, 169]. Alguns estudos evidenciam que a sua combinação permitiu obter melhores resultados relativamente à vida académica, social e familiar dos utentes, do que o tratamento somente com a administração de fármacos [165, 169].

As intervenções não farmacológicas são ajustadas às necessidades de cada utente, podendo envolver acompanhamento na fase escolar ou definição de estratégias com os pais, quando o utente é uma criança [164, 169, 171]. Para além disso, a terapia cognitivo-comportamental é também um elemento indispensável no âmbito do tratamento da PHDA [164, 169]. Em crianças de idade pré-escolar, isto é, com idade inferior a 6 anos, as abordagens não farmacológicas são cruciais, uma vez que, geralmente, as *guidelines* não recomendam a administração de fármacos nesta idade [165]. Para além de a evidência científica relativamente ao benefício da abordagem farmacológica nesta faixa etária ser reduzida, os estudos realizados apontam para uma eficácia e perfil de segurança menos satisfatórios comparativamente com utentes mais velhos [165].

A terapêutica farmacológica envolve duas classes: os fármacos estimulantes e os fármacos não estimulantes [164, 174]. Ainda que a eficácia da abordagem farmacológica a curto prazo se encontre bem estabelecida, a eficácia do tratamento por períodos mais longos suscita algumas dúvidas [165]. Os fármacos estimulantes, pela sua marcada eficácia, são a primeira linha terapêutica e entre estes encontram-se o metilfenidato e as anfetaminas [164, 166, 168]. O seu benefício no tratamento da PHDA deve-se à capacidade de modular a sinalização dopaminérgica e noradrenérgica, através do bloqueio dos transportadores responsáveis pelo *reuptake* dos neurotransmissores, o DAT e o NET [169]. No entanto, as anfetaminas permitem ainda intensificar o efluxo de dopamina pelo neurónio pré-sináptico [169, 171]. Desta forma, é possível aumentar a sua quantidade na fenda sináptica [171]. No entanto, o conhecimento acerca do seu mecanismo de ação ainda apresenta lacunas [171]. Os fármacos desta classe desencadeiam reações adversas comuns entre si e transversais a todas as faixas etárias, sendo mais frequentes com as anfetaminas, nomeadamente insónia, boca seca, náuseas e diminuição do apetite [169].

Por outro lado, os fármacos não estimulantes albergam a atomoxetina, a clonidina, a guanfacina, e o bupropiom por exemplo [168, 169, 171]. Dada a sua modesta eficácia comparativamente com os fármacos estimulantes, estes são recomendados como segunda linha no tratamento [169]. Estes fármacos estão reservados para indivíduos que apresentam contraindicações, falta de tolerância ou em que não se verifica eficácia com os fármacos estimulantes [164, 165, 171]. Para além disso, podem ser utilizados como adjuvantes em casos de resposta insatisfatória aos mesmos [169]. A atomoxetina é um fármaco inibidor seletivo dos transportadores de *reuptake* da noradrenalina, sendo que o seu efeito na sintomatologia ocorre entre 2 e 4 semanas após o início da terapêutica [175]. Por outro lado, a guanfecina e a clonidina são agonistas dos recetores adrenérgicos α_2 , a nível cerebral [176]. Finalmente, o bupropiom é um inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina, sem interferir com a transmissão serotoninérgica [177]. No entanto, o seu mecanismo de ação não é totalmente compreendido [177].

LDX

O dimesilato de LDX encontra-se comercializado em Portugal na especialidade farmacêutica *Elvanse* [178]. Na União Europeia, este medicamento está indicado para crianças com 6 anos de idade ou mais em que o tratamento com o metilfenidato não apresentou o resultado esperado, e em alguns países, tais como a Suécia e a Dinamarca, para o tratamento de adultos [166, 178]. A autorização de introdução no mercado desses países ocorreu através de procedimento descentralizado [166]. Em Portugal, a LDX está comercializada em 3 dosagens: 30 mg, 50 mg e 70 mg [178]. A dose inicial corresponde a 30 mg e, se for necessário ajustar, pode aumentar-se 20 mg por semana, até um máximo de 70 mg diários [178].

Este é um pró-fármaco da dextroanfetamina, ou *d*-anfetamina, integrando a classe dos fármacos estimulantes [166]. A presença de um centro quiral na anfetamina desencadeia a existência de 2 isómeros, a levoanfetamina, ou *l*-anfetamina, e a *d*-anfetamina [179]. Comparativamente com o outro isómero, a *d*-anfetamina, resultante da ativação do pró-fármaco em discussão, apresenta efeitos estimulantes mais marcados no sistema nervoso central [179]. A farmacocinética, concretamente a sua eliminação renal, é influenciada pelo isómero em questão uma vez que, em meio alcalino, o tempo de semivida de eliminação da *d*-anfetamina é mais curto, mas em condições ácidas as discrepâncias atenuam-se [179]. No organismo, não ocorre racemização por vias metabólicas [179]. O pró-fármaco consiste na substância ativa ligada covalentemente a um aminoácido, a L-lisina [166]. Após ser administrado por via oral, a sua absorção deverá ocorrer a nível do intestino delgado, através do transportador de péptidos 1 [166]. A hidrólise enzimática pelos eritrócitos, e consequente ativação do pró-fármaco, ocorre quando a LDX atinge a corrente sanguínea [178, 179]. O processo de absorção e posterior ativação encontra-se representado na figura 1.

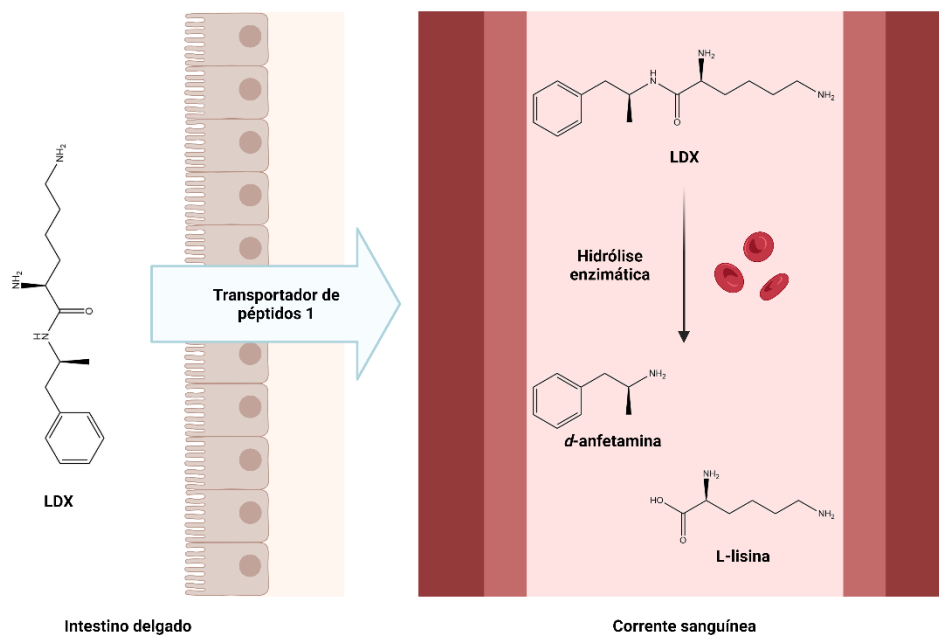


Figura 1: Absorção e ativação da LDX. Após a absorção intestinal da LDX através do transportador de péptidos 1, esta atinge a corrente sanguínea onde é sujeita a hidrólise enzimática pelos eritrócitos. Desta forma, geram-se a *d*-anfetamina, o fármaco ativo, e a L-lisina. Adaptado de [180].

A sua longa duração de ação permite que se administre o medicamento apenas 1 vez por dia, viabilizando melhor adesão à terapêutica [166, 167]. Esta característica é responsável por um efeito mais homogeneamente distribuído no tempo, uma vez que com os fármacos de curta duração de ação a sintomatologia pode regressar durante o dia [167, 181]. A LDX gera uma ação com duração de cerca de 12 horas, enquanto a duração de ação das anfetaminas de libertação imediata está entre 3 e 6 horas [182].

Os fármacos estimulantes apresentam risco de abuso e podem ser utilizados de forma inadequada por indivíduos que pretendam usufruir de alguns efeitos, particularmente o aumento do estado de alerta, a diminuição do apetite ou a euforia desencadeada [167, 183]. No entanto, este risco é maior em fármacos com curta duração de ação [166, 169]. O pró-fármaco permite que a substância ativa seja libertada gradualmente, pelo que os efeitos de euforia decorrentes da disponibilização imediata da anfetamina são minimizados, bem como o risco de utilização abusiva [167].

Mecanismo de ação

Após a ativação do pró-fármaco, a *d*-anfetamina atravessa a barreira hematoencefálica e exerce a sua ação a nível central [166, 168]. Ainda que o seu mecanismo de ação não esteja completamente elucidado, os estudos desenvolvidos em torno da sua farmacodinâmica permitiram aferir que os seus benefícios nesta condição assentam na sua interação com diversos alvos proteicos e na sua capacidade imunomoduladora, por exemplo [171].

A *d*-anfetamina promove a inibição do DAT e do NET, permitindo aumentar os níveis das catecolaminas na fenda sináptica [171]. Por outro lado, parte do seu mecanismo de ação envolve a ativação do recetor 1 associado a aminas vestigiais (TAAR1), uma proteína responsável, principalmente, pelo efluxo de dopamina dos neurónios pré-sinápticos [171]. Adicionalmente, o fármaco interage com outros alvos proteicos, tais como o transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), o transportador de serotonina (SERT) e as monoamina oxidases (MAO) A e B [171]. O VMAT2 promove o transporte de monoaminas que se encontram no citosol para vesículas que, posteriormente, estão envolvidas no processo de neurotransmissão [184]. A sua inibição resulta na depleção dos neurotransmissores que se encontram nessas vesículas para o citosol [185]. Posteriormente, através de transporte em sentido reverso pelo DAT, são libertados na fenda sináptica [171]. O SERT é responsável por transportar a serotonina para o neurónio pré-sináptico, pelo que a sua inibição pela LDX conduz a uma maior atividade serotoninérgica [171, 186]. Complementarmente, a administração da LDX permite minimizar a degradação das monoaminas através da inibição da MAO A e B, enzimas responsáveis por este processo [171, 187]. A nível pós-sináptico, o fármaco promove a ativação de alguns recetores dopaminérgicos, nomeadamente o D1, D5 e D2, e de alguns recetores adrenérgicos, tais como o α -2A, α -2B e o α -2C [171].

O mecanismo de ação da *d*-anfetamina abrange a componente inflamatória que desencadeia a PHDA, uma vez que este fármaco estimula a produção de diversos mediadores inflamatórios, entre os quais se encontram o TNF, a IL-4, a IL-6 e a IL-10 [171]. A IL-4 e a IL-10 caracterizam-se pelas suas propriedades anti-inflamatórias pelo que o aumento da sua produção, a

nível do córtex pré-frontal, por exemplo, pode minimizar alguns processos fisiopatológicos que conduzem a danos neuronais [171]. No entanto, os estudos em animais que permitiram compreender esta propriedade imunomoduladora foram desenvolvidos focando na perturbação bipolar [171]. A interação com alvos proteicos descritos anteriormente é também relevante na resposta anti-inflamatória, particularmente com a MAO A e com o TAAR1 [171]. Estes modulam a ativação da Proteína Quinase Ativada por Mitogénios 3 (MAPK3) que, por sua vez, estimula a produção de citocinas de natureza anti-inflamatória, nomeadamente a IL-10 [171]. No entanto, alguns estudos em animais revelaram que a LDX pode conduzir a depleção enzimática na maquinaria antioxidante no córtex cerebral e no cerebelo, por exemplo [171]. Assim, a redução de enzimas tais como a glutatona peroxidase, a superóxido dismutase e a catalase, que são antioxidantes, contribui para o stress oxidativo e, possivelmente, para danos no sistema nervoso [171].

Farmacocinética

Contrariamente a outras formulações de anfetaminas, a absorção de LDX não é condicionada pelo pH e pelo trânsito gastrointestinal [166, 167]. Após a sua administração, em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 12 anos, o pró-fármaco atinge a concentração máxima a nível sanguíneo ao fim de 1 hora, o mesmo ocorre com a *d*-anfetamina 3,5 horas após a toma do medicamento [166, 181]. No caso dos adultos, a concentração da LDX atinge o máximo ao fim de 1 hora, enquanto a concentração máxima da substância ativa se verifica 4 a 6 horas após a toma [181]. Embora a área sob a curva e a concentração máxima do fármaco no sangue não sejam afetadas pela presença de alimentos, pode ocorrer um atraso de 1 hora até que a concentração atinja o seu pico [167, 168]. Estes parâmetros são proporcionais à dose administrada [181]. A variabilidade intra e interindividual relativamente à exposição sistémica à substância ativa é desprezável [167, 181, 188].

As vias metabólicas da LDX não envolvem as enzimas do CYP, pelo que o seu potencial de interação com os fármacos metabolizados pelas mesmas é negligenciável [166-168]. Já o metabolismo da *d*-anfetamina depende essencialmente de reações de oxidação, desaminação e conjugação [166, 178]. Ainda que não se conheçam todas as enzimas responsáveis por estas reações, está estabelecido que uma delas é a CYP2D6 [178].

A excreção do fármaco ocorre por via renal, sendo que, na urina, é possível detetar-se a molécula inicial intacta, bem como o fármaco e os seus metabolitos [166, 167]. Este passo farmacocinético é acelerado quando a urina é acidificada e atrasado com a sua alcalinização [166, 168]. Assim, a toma de ácido ascórbico ou bicarbonato de sódio, por exemplo, podem afetar o tempo de semivida da anfetamina, reduzindo-o ou aumentando-o, respetivamente [166, 168, 181]. Em indivíduos cuja função renal apresenta complicações significativas, a dose deve ser ajustada, bem como para pacientes sujeitos a diálise, uma vez que estas moléculas não são dialisáveis [167, 168].

Eficácia

A aprovação deste fármaco na União Europeia para crianças com idade superior a 6 anos está assente na eficácia demonstrada em vários ensaios clínicos [166, 178].

Um destes ensaios clínicos corresponde a um ensaio de fase III, com dupla ocultação, que envolveu 336 crianças e adolescentes, cujas idades se encontravam entre os 6 e os 17 anos de idade inclusive [189]. O estudo teve a duração de 7 semanas sendo que, no início, a administração de LDX, metilfenidato numa formulação de libertação osmótica prolongada, ou placebo foi aleatorizada numa proporção 1:1:1 [189]. A utilização do metilfenidato não almeja a sua comparação com a LDX, contudo permite validar os resultados, a sensibilidade, o design e a execução do estudo [189]. Nas primeiras 3 semanas a dose dos fármacos foi ajustada, sendo que nas semanas posteriores foi administrada a dose de manutenção [189].

Um dos parâmetros analisados foi a diminuição da pontuação obtida através da *ADHD Rating Scale version IV* (ADHD-RS-IV) [189]. Esta é uma escala cujo objetivo é avaliar a intensidade dos sintomas do indivíduo e apresenta duas divisões considerando as apresentações da condição: desatenção e impulsividade/hiperatividade [189]. Para tal, deve classificar-se cada um dos 18 itens de 0 a 3, sendo que o valor mais elevado corresponde à maior intensidade dos sintomas [189]. Uma semana após o início do ensaio, a diminuição desta pontuação obtida com a LDX já apresentava uma significativa diferença positiva relativamente ao placebo [189]. De igual forma, no final do ensaio, a administração de LDX permitiu que a média da pontuação desta população fosse cerca de 50% inferior à pontuação inicial [189]. O benefício clínico foi transversal às duas subescalas [189].

Para além disso, a pontuação da escala *Clinical Global Impressions – Improvement* (CGI-I) foi também sujeita a escrutínio [189]. Para tal, inicialmente determinou-se a severidade da condição recorrendo à escala *Clinical Global Impressions – Severity* (CGI-S) [189]. Por sua vez, esta compreende um intervalo de valores entre 1 e 7, com crescente severidade correspondente [189]. A CGI-I também é pontuada de 1 a 7 conforme a melhoria do quadro clínico e da funcionalidade do indivíduo, sendo que o valor mais baixo corresponde a uma melhoria expressiva e o valor mais elevado, pelo contrário, ao agravamento [189]. Os investigadores agruparam os pacientes em 2 categorias: os que apresentavam pontuação na CGI-I correspondente a 1 ou 2 apresentavam melhoria, enquanto todas as restantes pontuações atribuíam aos indivíduos a categoria de ausência de melhoria [189]. A administração de LDX conduziu a uma melhoria mais significativa do que o placebo [189]. Ao longo das semanas, a pontuação obtida na CGI-I demonstrou a vantagem da utilização do pró-fármaco sendo que, no final do estudo, 78% dos utentes que tomavam o medicamento em estudo pertenciam à categoria das melhorias [189]. Por outro lado, o mesmo ocorreu com apenas 14% do grupo a que foi atribuído placebo [189].

Subsequentemente, desenvolveu-se um estudo cujo objetivo era averiguar a eficácia a longo prazo da LDX [188]. Este envolveu parte da população que tinha participado no estudo anteriormente descrito e algumas crianças e adolescentes, na mesma faixa etária, que não estavam relacionados com o mesmo [188]. A sua duração foi de 33 semanas que foram divididas em duas fases: inicialmente, durante 26 semanas, foi administrado o pró-fármaco para estudar a sua eficácia

e tolerabilidade [188]. De seguida, para verificar se a eficácia era dependente da persistência da administração de LDX, atribuiu-se aos pacientes a administração de placebo ou do pró-fármaco em estudo na proporção 1:1 com dupla ocultação [188]. De acordo com Coghill *et al.*, um aumento igual ou superior a 50% na pontuação da ADHD-RS-IV ou um aumento de, no mínimo, 2 pontos na escala CGI-S era considerada falha no tratamento [188]. Tendo isto em consideração, no final da segunda fase do estudo, verificou-se que uma proporção significativamente maior de pessoas que estavam no grupo do placebo (67,5%) apresentavam falha no tratamento [188]. Por outro lado, apenas 15,8% dos indivíduos aos quais se administrava LDX apresentavam falha no tratamento [188]. No início da segunda parte do estudo, a pontuação, segundo os critérios da ADHD-RS-IV, era de 10,2 para o grupo a que foi atribuído LDX e 9,5 no grupo placebo [188]. Aquando do seu encerramento, obteve-se uma diminuição da pontuação para 1,9, com a LDX, e um aumento para 14,5, com o placebo [188].

A comparação da eficácia e segurança da LDX com uma formulação de libertação osmótica prolongada de metilfenidato foi possível através de 2 ensaios clínicos de fase IV focados em adolescentes, com idades compreendidas entre os 13 e os 17 anos [190]. Ambos são ensaios clínicos com dupla ocultação, randomização e com recurso a placebo, diferindo no método de estabelecimento da dose administrada [190]. A randomização ocorreu, em ambos, numa proporção 2:2:1, de LDX, metilfenidato e placebo, respetivamente [190]. Num dos estudos, a dose de manutenção era fixa, sendo que os utentes eram sujeitos a um gradual aumento de dose, sem possibilidade de redução, durante 4 semanas [190]. A dose de manutenção foi administrada durante um período de 2 semanas [190]. Neste ensaio, a dose de manutenção de LDX correspondia a 70 mg/dia, enquanto de metilfenidato correspondia a 72 mg/dia [190]. Contrariamente, o outro ensaio compreendia a possibilidade de ajustar a dose ótima tendo em conta a resposta e o perfil de reações adversas desencadeado [190]. A dose podia ser ajustada durante um período de 5 semanas [190]. Nas 3 semanas posteriores, manteve-se a dose de manutenção [190]. As doses médias utilizadas neste estudo foram de $50,15 \pm 12,501$ mg/dia, no caso da LDX, e $44,47 \pm 12,754$ mg/dia, no caso do metilfenidato [190]. O ajuste de doses pode implicar que alguns indivíduos sejam submetidos a doses subterapêuticas, uma vez que está dependente de análises subjetivas, pelo que os ensaios de dose fixa aferem melhor as diferenças entre dois fármacos [166, 190]. Nestes ensaios, a LDX promoveu uma melhoria mais significativa do que o metilfenidato, de acordo com as escalas CGI-I e ADHD-RS-IV, no ensaio de dose fixa, mas o mesmo não se verificou no ensaio que permitia o ajuste da dose [190].

Por outro lado, também se efetuaram ensaios com o objetivo de comparar a LDX com um fármaco não estimulante, a atomoxetina [191]. Este estudo teve uma duração de 9 semanas e abrangeu crianças e adolescentes, cujas idades se encontravam entre os 6 e os 17 anos, inclusive [191]. Este ensaio contou com dupla ocultação e randomização da administração dos fármacos em comparação, numa proporção de 1:1 [191]. A avaliação da resposta à terapêutica recorreu à escala ADHD-RS-IV [191]. Para além disso, verificou-se qual dos fármacos conferia uma resposta mais sustentada utilizando a mesma escala e a CGI-I, durante a fase em que se administrava a dose de manutenção, isto é, entre a semana 4 e 9 [191]. Este período foi precedido por uma fase de

otimização da dose a administrar [191]. Dittmann *et al.* averiguaram que a LDX conduziu a uma resposta rápida [191]. Os resultados revelaram que este pró-fármaco gerou uma maior percentagem de indivíduos a responder à terapêutica, bem como a manter a redução da sintomatologia ao longo do estudo, independentemente da escala utilizada [191]. Particularmente, 73% dos pacientes do grupo da LDX reduziram pelo menos 50% da pontuação da escala ADHD-RS-IV, enquanto o mesmo ocorreu com 50,4% do grupo da atomoxetina [191]. Adicionalmente, no final do estudo, apenas 3,94% dos pacientes que tomaram LDX se mantinha na mesma categoria da escala CGI-S que apresentava no início do estudo [191]. Por outro lado, o mesmo ocorreu com 9,63% dos pacientes a que se administrou atomoxetina [191]. No mesmo momento, 60,7% dos utentes no grupo da LDX e 46,3% dos pacientes do grupo da atomoxetina apresentavam pontuação de 1 ou 2 na mesma escala, refletindo a reduzida gravidade do quadro clínico [191]. Nenhuma das intervenções farmacológicas levou a um aumento da pontuação da CGI-S, isto é, nenhum dos participantes verificou um aumento da severidade do seu quadro clínico [191]. Atendendo à escala CGI-I, a LDX e a atomoxetina permitiram atingir as pontuações de 1 e 2, isto é, com melhorias marcadas, em cerca de 81,7% dos pacientes atribuídos com LDX e 63,6% dos utentes com o fármaco não estimulante [191]. Os resultados obtidos estavam de acordo com estudos prévios e permitiram corroborar a hipótese de que os fármacos estimulantes possuem eficácia superior aos fármacos não estimulantes [191].

Apesar de, em Portugal, a LDX ainda não se encontrar indicada para o tratamento de PHDA em adultos, a sua eficácia nesta população já foi demonstrada em inúmeros ensaios clínicos de curta e longa duração [167].

Recorrendo a diferentes critérios, em tratamentos a curto prazo, verificou-se que a administração do pró-fármaco a indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 55 anos estava associada a um decréscimo significativo da sintomatologia quando comparado a um placebo, independentemente de os estudos exigirem doses fixas ou permitirem o seu ajuste [167]. Através de um ensaio comparativo entre a LDX com uma formulação de sais de anfetaminas de libertação imediata, verificou-se que ambas reduziam de forma equivalente a pontuação obtida na *ADHD Rating Scale* [167]. Ainda assim, a LDX desencadeou uma diminuição mais significativa quando se utilizou a escala CGI-S, bem como obteve resultados superiores noutras escalas utilizadas pelos investigadores [167]. Adicionalmente, aquando da ingressão num outro estudo, parte da população permanecia sintomática apesar de ser sujeita à administração de anfetaminas [167]. Nestes pacientes a LDX permitiu reduzir a pontuação obtida na ADHD-RS-IV de forma semelhante à restante população, pelo que pode ser uma alternativa em casos de resposta insuficiente a outras anfetaminas [167].

A eficácia em adultos sujeitos a tratamentos de longa duração foi demonstrada em diversos ensaios clínicos [167]. Um dos estudos procurou verificar de que forma a interrupção da terapêutica iria afetar a manifestação da PHDA [167]. Assim, indivíduos que já se encontravam em terapêutica com LDX nos 6 meses anteriores, depois de serem sujeitos a 3 semanas de tratamento sem ocultação, foram randomizados para que durante 6 semanas lhes fosse administrado o pró-fármaco ou o placebo, com dupla ocultação [167]. O ressurgimento de sintomas foi superior no grupo do

placebo, ocorrendo em 75% dos pacientes neste grupo [167]. O mesmo ocorreu com apenas 8,9% dos pacientes que se mantiveram a tomar LDX [167]. Igualmente, ocorreu um aumento das pontuações das escalas de referência, CGI-S e ADHD-RS-IV, nos pacientes que alteraram o esquema terapêutico para placebo [167]. Desta forma, afere-se que a LDX, a longo prazo, mantém eficácia na redução da severidade desta perturbação [167].

Stuhec *et al.* elaboraram uma meta-análise que almejava comparar diversos fármacos estimulantes em adultos, nomeadamente a LDX, associações de sais de anfetaminas, modafinil e metilfenidato [174]. Para tal, verificaram o impacto destes fármacos em diferentes vertentes, tais como a sintomatologia, a pontuação da CGI-I e as funções executivas [174]. Por sua vez, as funções executivas dizem respeito a processos cognitivos e capacidades, tais como a capacidade de inibição, planeamento, a memória de trabalho, que permitem que o indivíduo seja capaz de desenvolver atividades de forma independente e produtiva [192]. Os resultados obtidos indicam a LDX como a opção terapêutica mais eficaz, sendo que os seus benefícios terapêuticos são transversais às vertentes analisadas [174]. No entanto, esta meta-análise só incluiu estudos com duração entre 4 a 24 semanas, pelo que as suas conclusões podem não se refletir em tratamentos crónicos [174]. Para além disso, a heterogeneidade verificada nos estudos relativos ao metilfenidato pode enviesar os resultados [174].

A indicação terapêutica em Portugal também exclui crianças de idade pré-escolar, apesar desta faixa etária também ser muitas vezes submetida a intervenções farmacológicas [178, 193]. No entanto, os estudos voltados para esta população são escassos [193]. Um ensaio clínico de fase III com dupla ocultação e comparação com placebo aferiu a eficácia e segurança da LDX em crianças com 4 a 5 anos de idade [193]. Os indivíduos foram randomizados em diferentes grupos aos quais foram atribuídas doses crescentes do pró-fármaco, entre 5 e 30 mg, ou placebo, sem possibilidade de ajuste de doses [193]. O tratamento incluiu 3 semanas de aumento de dose para atingir a dose de manutenção, que foi administrada durante 3 semanas [193]. A pontuação da escala *ADHD-RS-IV-Preschool version*, que corresponde à adaptação da escala anteriormente descrita para esta faixa etária, reduziu mais significativamente nos participantes que tomavam LDX [193]. No entanto, atendendo às subescalas, só se verificou o benefício da LDX relativamente ao placebo na redução da pontuação da componente da desatenção [193]. De igual forma, a pontuação da escala CGI-I também reduziu com a LDX, mas, em comparação com o placebo, a maior percentagem de indivíduos a apresentar melhoria com a LDX não foi estatisticamente significativa [193]. Apesar de ter apresentado eficácia nesta população, esta não é tão expressiva como na população que consta na sua indicação terapêutica [193].

Reações adversas

O perfil de segurança da LDX apresenta semelhanças com o de outros fármacos estimulantes, sendo transversal às diferentes faixas etárias e aos estudos com diferentes durações, sendo que as reações adversas mais comumente notificadas foram irritabilidade, náuseas, insónia, perda de apetite e cefaleia, por exemplo [166, 189, 193, 194]. Os adultos apresentaram mais

frequentemente boca seca do que as crianças e adolescentes [167]. Geralmente, as reações adversas foram leves a moderadas o que confere boa tolerabilidade ao pró-fármaco [188-190, 193].

Uma revisão sistemática e meta-análise desenvolvida por Cortese *et al.*, de modo a estabelecer uma comparação entre diversas abordagens farmacológicas, tais como o metilfenidato, as anfetaminas, sendo que a LDX estava incluída, o bupropiom, o modafinil, a clonidina, a atomoxetina e a guanfacina, diferenciou a tolerabilidade dos fármacos dependendo da faixa etária [195]. O fármaco que gerou mais tolerabilidade, em crianças, com pelo menos 5 anos de idade, e adolescentes, foi o metilfenidato [195]. Em adultos, as anfetaminas e o metilfenidato apresentaram perfis de tolerabilidade semelhantes [195]. Posteriormente, os investigadores procuraram diferenciar a tolerabilidade das anfetaminas e da LDX, tendo-se apurado que, em adultos, a LDX foi mais bem tolerada do que as outras anfetaminas [195]. Por outro lado, em crianças, as outras anfetaminas apresentaram uma ligeira diferença positiva neste parâmetro [195]. Numa outra meta-análise que envolveu 15025 crianças e adolescentes, com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos, através da comparação entre a clonidina, o bupropiom, a atomoxetina, o metilfenidato, a LDX e a guanfacina, concluiu-se que a LDX e o metilfenidato, para além de mais eficazes, geravam tolerabilidade superior [165, 196].

Pela interferência no sistema nervoso simpático, a LDX pode provocar alterações cardiovasculares, tais como aumento da pressão sanguínea e taquicardia, que são potenciadas com a dose mais elevada [166, 189, 190, 193]. Apesar de habitualmente não apresentarem relevância clínica, deve evitar-se a sua administração a indivíduos predispostos a problemas desta natureza [166]. Adicionalmente, em indivíduos com alterações estruturais cardíacas pode ocorrer cardiomiopatia, pelo que a sua prescrição nestes casos deve ser igualmente cuidadosa [167]. Por outro lado, em ensaios clínicos, averiguou-se que este pró-fármaco possa estar envolvido em alterações no crescimento, nomeadamente perda de peso, devendo efetuar-se a monitorização do peso e altura durante o tratamento [166, 189, 190, 193]. A interrupção temporária do tratamento, por exemplo, durante as férias, pode ser uma estratégia para reduzir o impacto destes efeitos adversos no quotidiano dos pacientes [169].

Conclusão

A PHDA condiciona a qualidade de vida de imensas pessoas ao redor do mundo. A sua etiologia e fisiopatologia são complexas, envolvendo múltiplos fatores que conduzem ao quadro clínico que os indivíduos apresentam. Apesar de o conhecimento acerca da sua origem ainda apresentar falhas, a evidência científica disponível até ao momento indica a desregulação da neurotransmissão, dos mediadores inflamatórios, da plasticidade neuronal e do ritmo circadiano como potenciais bases da sintomatologia associada à PHDA. A LDX é um pró-fármaco que permite uma longa duração de ação contribuindo, desta forma, para estimular a adesão à terapêutica, uma vez que exige apenas 1 administração por dia, e para diminuir o potencial de abuso. Após a sua ativação, origina a *d*-anfetamina que, a nível central, intervém em várias vias relacionadas com esta perturbação. Para além de incrementar a sinalização dopaminérgica e noradrenérgica, intervém na regulação de outros neurotransmissores e na produção de mediadores anti-inflamatórios,

contribuindo para diminuir a severidade da PHDA. Ainda que, em Portugal, o medicamento que contém LDX só esteja aprovado para crianças com idade superior a 6 anos, a sua eficácia e segurança em adultos e em crianças mais jovens já foi demonstrada.

O estudo da literatura científica, relativamente aos diversos fármacos que se encontram no mercado, deve ser uma preocupação do farmacêutico. Esta investigação é fulcral para que seja possível acompanhar a incessante evolução da medicina e da indústria farmacêutica e, no contexto de farmácia comunitária, seja possível aconselhar o utente da melhor forma, esclarecendo-lhe as dúvidas e garantindo a eficácia e segurança do tratamento.

Conclusão Global

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas marca o fim deste percurso académico, permitindo aplicar todo o conhecimento adquirido. Não obstante, esta é uma fase imprescindível para enriquecer a compreensão dos estudantes relativamente a diferentes etapas do ciclo de vida do medicamento, às patologias e aos medicamentos utilizados nas mesmas, dado o contacto mais próximo com casos reais.

Durante este período integrei-me em duas realidades distintas das ciências farmacêuticas: a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária.

A ingressão na equipa dos serviços farmacêuticos hospitalares proporcionou o contacto com as diversas unidades necessárias para assegurar o suprimento de medicamentos aos utentes que necessitam de cuidados hospitalares ou que se encontram em tratamento ambulatorio. Assim, pude testemunhar a relevância do farmacêutico na distribuição de medicamentos no contexto hospitalar, na sua gestão e produção, quando o mercado não apresenta soluções viáveis, e na sua intervenção em ensaios clínicos. Os desafios que emergiram durante este estágio permitiram-me cimentar noções acerca da legislação em torno dos medicamentos, de tecnologia farmacêutica e de métodos de controlo da qualidade.

Por outro lado, no estágio em farmácia comunitária, para além das tarefas de *backoffice* inerentes ao funcionamento do estabelecimento, o contacto com o utente ganhou ainda mais espaço. Assim sendo, pude aprofundar os conhecimentos relativamente a algumas patologias e condições, que afetam grandemente a população, e aplicá-los, almejando os bons resultados em saúde do doente. Através das atividades desenvolvidas no seu decorrer, versei-me sobre questões relacionadas com a prevenção de patologias e métodos para a sua deteção, farmacovigilância e sobre as adaptações da terapêutica a determinadas fases da vida, nomeadamente na gravidez.

O desenvolvimento e exposição do tema relativamente à profilaxia para a infeção por VIH acarretou um estudo aprofundado acerca de algumas opções farmacológicas e as características que as tornam mais adequadas a determinados indivíduos em detrimento de outras. Ainda que a farmácia comunitária não possua, atualmente, um papel preponderante na distribuição destes medicamentos, estes estabelecimentos e os seus profissionais estão envolvidos na atenuação desta epidemia. Assim, o conhecimento destas alternativas farmacológicas, por parte dos farmacêuticos, permite que estas sejam divulgadas, por exemplo, podendo impactar substancialmente o número de novos casos. Paralelamente, através do estudo acerca da utilização da LDX no tratamento da PHDA, pude compreender a complexidade desta condição e explorar as características que conferem à LDX eficácia e segurança neste distúrbio, em diversas faixas etárias.

Em suma, o estágio curricular foi fundamental para a materialização do conhecimento proporcionado pelas unidades curriculares que integram o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, bem como para a minha aproximação à realidade profissional. Através desta experiência pude desenvolver e adquirir novas capacidades, e compreender, na linha da frente, o papel basilar do farmacêutico nos cuidados de saúde da população.

Referências Bibliográficas

1. Apresentação - Centro Hospitalar Universitário de Santo António. [Online]; Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao> [Acedido a 24 de Abril de 2023].
2. Conselho Executivo de Farmácia Hospitalar. *Manual da Farmácia Hospitalar*. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. 2005. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.
3. Serviços Farmacêuticos - Centro Hospitalar Universitário de Santo António. [Online]; Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticos> [Acedido a 24 de Abril de 2023].
4. INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. *Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar*. 2021. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/0/Normas+de+prescri%C3%A7%C3%A3o+e+dispensa+de+medicamentos+e+produtos+de+sa%C3%BAd+a+utentes+em+regime+de+ambulato%C3%B3rio+hospitalar/5d6a8eff-6559-b37c-2b5a-e243d3b17136>.
5. Silva, L.P.d., et al. *Nutrição Parentérica Neonatal: Atualização da Recomendação da Sociedade Portuguesa de Neonatologia – 2018*. 2018. Disponível em: <https://www.spneonatologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/Recomenda%C3%A7%C3%B5es-NP-neonatal-2018.pdf>.
6. Goulão, J. *dependências - Novembro de 2018*. 2018. Disponível em: https://dependencias.pt/ficheiros/noticias/1544693828_dep_novembro.pdf.
7. Ballinger, J.R., *Challenges in Preparation of Albumin Nanoparticle-Based Radiopharmaceuticals*. *Molecules*, 2022. **27**(23). <https://doi.org/10.3390/molecules27238596>
8. Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. *Perguntas frequentes - Medicamentos genéricos*. [Online]; Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/genericos [Acedido a 14 de Março de 2023].
9. Straka, R.J., Keohane, D. J., & Liu, L. Z. , *Potential Clinical and Economic Impact of Switching Branded Medications to Generics*. *American Journal of Therapeutics*, 2017. **24**(3): p. e278-e289. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000282>
10. Zamora, E.A. e N.R. Aeddula., *Tuberous Sclerosis*. StatPearls. 2022, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538492/#article-30666.s9> [Acedido a 8 de Março de 2023]
11. Overwater, I.E., et al., *Everolimus for the treatment of refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex (TSC): current perspectives*. *Therapeutics and Clinical Risk Management Dovepress*, 2019. **15**: p. 951-955. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S145630>

12. Mylan, Lda., *Resumo das características do medicamento - Everolimus Mylan*. Lisboa, Portugal. 2018.
13. Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A., *Resumo das características do medicamento - Certican*. Porto Salvo, Portugal. 2004.
14. Novartis Europharm Limited, *Resumo das características do medicamento - Votubia*. Dublin, Irlanda. 2011.
15. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. *Regime jurídico dos medicamentos de uso humano*. Série I de 2006-08-30. Disponível em: <https://dre.pt/dre/legislacao-consolidada/decreto-lei/2006-34530575>.
16. EMA. *Orphan designation: Overview - European Medicines Agency*. 2018 [Online]; Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> [Acedido a 14 de Março de 2023].
17. EMA. *Public summary of opinion on orphan designation - Everolimus for the treatment of tuberous sclerosis*. EMA/COMP/306721/2010 Rev.3. 2015. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/10/764-public-summary-opinion-orphan-designation-everolimus-treatment-tuberous-sclerosis_en.pdf.
18. EC. *Product information - Votubia (everolimus) - Union Register of medicinal products for human use*. [Online]; Disponível em: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h710.htm> [Acedido a 26 de Setembro de 2023].
19. Freire, L.G. e M.C.D. Pousa, *Boletín Farmacotecnia Vol.1: Fórmulas Orales Líquidas*. 2021, Madrid: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia.
20. Malkawi, W.A., et al., *Formulation Challenges and Strategies to Develop Pediatric Dosage Forms*. Children (Basel), 2022. **9**(4). <https://doi.org/10.3390/children9040488>
21. Ramphul, K. e S.G. Mejias, *Kawasaki disease: a comprehensive review*. Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases, 2018. **3**: p. e41-e45. <https://doi.org/10.5114/amsad.2018.74522>
22. Hedrich, C.M., A. Schnabel, e T. Hospach, *Kawasaki Disease*. Frontiers in Pediatrics, 2018. **6**: p. 198. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00198>
23. Rife, E. e A. Gedalia, *Kawasaki Disease: an Update*. Current Rheumatology Reports, 2020. **22**(10): p. 75. <https://doi.org/10.1007/s11926-020-00941-4>
24. McCrindle, B.W., et al., *Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association*. Circulation, 2017. **135**(17): p. e927-e999. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000484>
25. Ito, Y., et al., *Aspirin Dose and Treatment Outcomes in Kawasaki Disease: A Historical Control Study in Japan*. Frontiers in Pediatrics, 2020. **8**: p. 249. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00249>
26. INCHEM, I. *Acetylsalicylic acid*. [Online]; Disponível em: <https://incchem.org/documents/pims/pharm/aspirin.htm#PartTitle:3.%20PHYSICO-CHEMICAL%20PROPERTIES> [Acedido a 11 de Abril de 2023].

27. Belayneh, A., E. Tadese, e F. Molla, *Safety and Biopharmaceutical Challenges of Excipients in Off-Label Pediatric Formulations*. International Journal of General Medicine, 2020. **13**: p. 1051-1066. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S280330>
28. Rowe, R.C., P.J. Sheskey, e M.E. Quinn, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 6ª ed. 2009, England: Pharmaceutical Press e American Pharmacists Association.
29. Li, J., et al., *Insight into synergistic antioxidation mechanisms of butyl hydroxyanisole with common synthetic antioxidants*. Grain & Oil Science and Technology, 2022. **5**(3): p. 114-130. <https://doi.org/10.1016/j.gaost.2022.06.004>
30. EFSA, *Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxyanisole - BHA (E 320) as a food additive*. EFSA Journal, 2011. **9**(10). <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2011.2392>
31. United States Pharmacopeia Convention. *USP Compounding Standards and Beyond-Use Dates*. United States Pharmacopeia (USP). 2022. Disponível em: https://www.mbp.ms.gov/sites/default/files/2023-03/USP_Compounding_BUD_Fact_Sheet.pdf.
32. Portaria n.º 594/2004, de 2 de junho. *Boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar*. Série I-B de 2004-06-02. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/portaria/594-2004-261875>.
33. Cusnir, R., et al., *An investigation of aspects of radiochemical purity of (99m)Tc-labelled human serum albumin nanocolloid*. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 2021. **6**(1): p. 35. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00147-8>
34. Gillings, N., et al., *Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals*. EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry, 2021. **6**(1): p. 8. <https://doi.org/10.1186/s41181-021-00123-2>
35. Zolle, I., *Quality Control*, Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine I. Zolle, Editor. 2007, Springer Berlin: Heidelberg. p. 71-72.
36. United States Pharmacopeia Convention, *<1821> Radioactivity - Theory and Practice*. United States Pharmacopeia (USP).
37. Kane, S.M. e D.D. Davis, *Technetium-99m*. StatPearls. 2022, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559013/> [Acedido a 17 de Abril de 2023]
38. Rotop Pharmaka GmbH, *Resumo das características do medicamento - Nanotop*. Dresden, Alemanha. 2015.
39. United States Pharmacopeia Convention, *<821> Radioactivity*. United States Pharmacopeia (USP).
40. Zolle, I., *Determination of Radiochemical Purity*, Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine I. Zolle, Editor. 2007, Springer Berlin: Heidelberg. p. 123-128.
41. United States Pharmacopeia Convention, *Technetium Tc 99m Albumin Colloid Injection*. United States Pharmacopeia (USP).

42. Zolle, I., *99mTc-Labeled Colloids*, Technetium-99m Radiopharmaceuticals: Preparation and Quality Control in Nuclear Medicine I. Zolle, Editor. 2007, Springer Berlin: Heidelberg. p. 230-235.
43. Rana, S., et al., *Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives*. Circulation Research, 2019. **124**(7): p. 1094-1112. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313276>
44. Agrawal, A. e N.K. Wenger, *Hypertension During Pregnancy*. Current Hypertension Reports, 2020. **22**(9): p. 64. <https://doi.org/10.1007/s11906-020-01070-0>
45. Rao Vavilala, S.K., I. Garre, e S. Beeram, *Role of Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Predicting Adverse Maternofetal Events in Pregnancy*. Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women, 2021. **06**: p. 017-024. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1708576>
46. Espeche, W.G. e M.R. Salazar, *Ambulatory Blood Pressure Monitoring for Diagnosis and Management of Hypertension in Pregnant Women*. Diagnostics, 2023. **13**(8): p. 1457.
47. *Conheça Melhor a Hipertensão Arterial - HTA na Grávida*. [Online]; Disponível em: https://www.sphta.org.pt/pt/base8_detail/24/97 [Acedido a 17 de Junho de 2023].
48. Braunthal, S. e A. Brateanu, *Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment*. SAGE Open Medicine, 2019. **7**: p. 2050312119843700. <https://doi.org/10.1177/2050312119843700>
49. Luger, R.K. e B.P. Kight, *Hypertension In Pregnancy*. StatPearls. 2022, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430839/> [Acedido a 26 de Junho de 2023]
50. Un Nisa, S., A.A. Shaikh, e R. Kumar, *Maternal and Fetal Outcomes of Pregnancy-related Hypertensive Disorders in a Tertiary Care Hospital in Sukkur, Pakistan*. Cureus, 2019. **11**(8): p. e5507. <https://doi.org/10.7759/cureus.5507>
51. Kakollu, A., *Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Pregnancy: Simple and Effective*. Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women, 2021. **06**: p. 025-026. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1726611>
52. Franklin, S.S., E. O'Brien, e J.A. Staessen, *Masked hypertension: understanding its complexity*. European Heart Journal, 2017. **38**(15): p. 1112-1118. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw502>
53. Sienkiewicz, K., et al., *The Importance of Direct Patient Reporting of Adverse Drug Reactions in the Safety Monitoring Process*. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021. **19**(1). <https://doi.org/10.3390/ijerph19010413>
54. *Perguntas Frequentes - Farmacovigilância - Infarmed*. [Online]; Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/perguntas-frequentes-area-transversal/medicamentos_uso_humano/farmacovigilancia [Acedido a 6 de Junho de 2023].
55. *Portal RAM - Notificação de reações adversas/efeitos indesejáveis de medicamentos - Infarmed*. [Online]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/portalam> [Acedido a 6 de Junho de 2023].

56. Coleman, J.J. e S.K. Pontefract, *Adverse drug reactions*. Clinical Medicine, 2016. **16**(5): p. 481-485. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-5-481>
57. *Pharmacovigilance: Overview - European Medicines Agency*. 2019 05/2019 [Online]; Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/pharmacovigilance-overview> [Acedido a 2 de Julho de 2023].
58. Hughes, M.L. e M. Weiss, *Adverse drug reaction reporting by community pharmacists—The barriers and facilitators*. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2019. **28**(12): p. 1552-1559. <https://doi.org/10.1002/pds.4800>
59. *Farmacovigilância - Infarmed*. [Online]; Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/farmacovigilancia> [Acedido a 6 de Junho de 2023].
60. Infarmed. *Relatório de Atividade 2021 - Sistema Nacional de Farmacovigilância*. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2099374/Relat%C3%B3rio+Anual+de+Atividade+2021/f88db1bd-40a7-7207-54a4-003b48fc6b10>.
61. Golembesky, A., et al., *Safety of cetirizine in pregnancy*. Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2018. **38**(7): p. 940-945. <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1441271>
62. Malone, M., *Review: Side Effects of Some Commonly Used Allergy Medications (Decongestants, Anti-Leukotriene Agents, Antihistamines, Steroids, and Zinc) and Their Safety in Pregnancy*. International Journal of Allergy Medications, 2017. **3**(1). <https://doi.org/10.23937/2572-3308.1510024>
63. Liu, Z.-Q. e P.-C. Yang, *The Pathogenesis of Allergy: A Brief Introduction*, Allergy Bioinformatics A. Tao and E. Raz, Editors. 2015, Springer Netherlands: Dordrecht. p. 43-48.
64. Liva, G.A., A.D. Karatzanis, e E.P. Prokopakis, *Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology*. Journal of Clinical Medicine, 2021. **10**(14). <https://doi.org/10.3390/jcm10143183>
65. Akhouri, S. e S.A. House, *Allergic Rhinitis*. StatPearls. 2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538186/> [Acedido a 7 de Setembro de 2023]
66. Katzung, B.G., S.B. Masters, e A.J. Trevor, *Histamine*, 12. 2012, McGraw-Hill Medical: New York. p. 274-277.
67. Pali-Schöll, I., J. Namazy, e E. Jensen-Jarolim, *Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication*. World Allergy Organization Journal, 2017. **10**: p. 10. <https://doi.org/10.1186/s40413-017-0141-8>
68. Stanley, A.Y., et al., *Safety of Over-the-Counter Medications in Pregnancy*. MCN: The American Journal of Maternal/Child Nursing, 2019. **44**(4): p. 196-205. <https://doi.org/10.1097/nmc.0000000000000537>
69. Baudoin, T., et al., *Redefining Pregnancy-Induced Rhinitis*. American Journal of Rhinology & Allergy, 2021. **35**(3): p. 315-322. <https://doi.org/10.1177/1945892420957490>

70. Katzung, B.G., S.B. Masters, e A.J. Trevor, *Histamine Receptor Antagonists*, 12. 2012, McGraw-Hill Medical: New York. p. 277-281.
71. Farzam, K., S. Sabir, e M.C. O'Rourke, *Antihistamines*. StatPearls. 2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538188/> [Acedido a 7 de Setembro de 2023]
72. Kar, S., et al., *A review of antihistamines used during pregnancy*. Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics, 2012. **3**(2): p. 105-8. <https://doi.org/10.4103/0976-500x.95503>
73. Gumieniczek, A., K. Lejwoda, e N. Data, *Chemical Stability Study of H1 Antihistaminic Drugs from the First and the Second Generations, Diphenhydramine, Azelastine and Bepotastine, in Pure APIs and in the Presence of Two Excipients, Citric Acid and Polyvinyl Alcohol*. Molecules, 2022. **27**(23): p. 8322.
74. Gupta, K.K. e S. Anari, *Medical management of rhinitis in pregnancy*. Auris Nasus Larynx, 2022. **49**(6): p. 905-911. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2022.01.014>
75. Gonzalez-Estrada, A. e S.A. Geraci, *Allergy Medications During Pregnancy*. The American Journal of the Medical Sciences, 2016. **352**(3): p. 326-331. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.05.030>
76. UCB Pharma (Produtos Farmacêuticos), Lda. , *Resumo das características do medicamento - Zyrtec*. Oeiras, Portugal. 1989.
77. Bayer Portugal Lda. , *Resumo das características do medicamento - Claritine*. Carnaxide, Portugal. 1989.
78. Kocatürk, E., et al., *Urticaria in Pregnancy and Lactation*. Frontiers in Allergy, 2022. **3**: p. 892673. <https://doi.org/10.3389/falgy.2022.892673>
79. Pfaller, B., et al., *Management of allergic diseases in pregnancy*. Allergy, 2022. **77**(3): p. 798-811. <https://doi.org/10.1111/all.15063>
80. Horbal, J.M. e J.A. Bernstein, *Azelastine HCl: A Review of the Old and New Formulations*. Clinical Medicine Insights: Therapeutics, 2010. **2**: p. CMT.S3865. <https://doi.org/10.4137/cmt.S3865>
81. Crawford, N.D., et al., *The Role of Pharmacies in the HIV Prevention and Care Continuums: A Systematic Review*. AIDS Behav, 2021. **25**(6): p. 1819-1828. <https://doi.org/10.1007/s10461-020-03111-w>
82. Viegas, R., et al., *HIV prevention, screening and management: A handbook for pharmacists*. 2022: International Pharmaceutical Federation (FIP).
83. *The Global Health Observatory: HIV*. [Online]; Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/hiv-aids> [Acedido a 27 de Julho de 2023].
84. Burrell, C.J., C.R. Howard, e F.A. Murphy, *Human Immunodeficiency Viruses*, Fenner and White's Medical Virology. 2017, Elsevier Science Publishing Co Inc, Boston: Amesterdão. p. 325-343.
85. Direção-Geral da Saúde, Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. *Relatório Infecção por VIH em Portugal – 2022*. 2022. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/relatorio-infecao-por-vih-em-portugal-2022/>.

86. van Heuvel, Y., et al., *Infectious RNA: Human Immunodeficiency Virus (HIV) Biology, Therapeutic Intervention, and the Quest for a Vaccine*. Toxins (Basel), 2022. **14**(2). <https://doi.org/10.3390/toxins14020138>
87. Saha, M. e S. Bhattacharya, *A Brief Overview on HIV Infection, Diagnosis and Treatment*. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2019. **19**(30): p. 2739-2741. <https://doi.org/10.2174/156802661930200103091335>
88. German Advisory Committee Blood, S.A.o.P.T.b.B., *Human Immunodeficiency Virus (HIV)*. Transfusion Medicine Hemotherapy, 2016. **43**(3): p. 203-22. <https://doi.org/10.1159/000445852>
89. Lai, Y.T., *Small Molecule HIV-1 Attachment Inhibitors: Discovery, Mode of Action and Structural Basis of Inhibition*. Viruses, 2021. **13**(5). <https://doi.org/10.3390/v13050843>
90. Lu, D.Y., et al., *HAART in HIV/AIDS Treatments: Future Trends*. Infectious Disorders - Drug Targets, 2018. **18**(1): p. 15-22. <https://doi.org/10.2174/1871526517666170505122800>
91. Eggleton, J.S. e S. Nagalli, *Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART)*. StatPearls. 2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554533/> [Acedido a 2 de Agosto de 2023]
92. Holec, A.D., et al., *Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors: A Thorough Review, Present Status and Future Perspective as HIV Therapeutics*. Current HIV Research, 2017. **15**(6): p. 411-421. <https://doi.org/10.2174/1570162X15666171120110145>
93. Vanangamudi, M., S. Kurup, e V. Namasivayam, *Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs): a brief overview of clinically approved drugs and combination regimens*. Current Opinion in Pharmacology, 2020. **54**: p. 179-187. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2020.10.009>
94. Zhao, A.V., et al., *A clinical review of HIV integrase strand transfer inhibitors (INSTIs) for the prevention and treatment of HIV-1 infection*. Retrovirology, 2022. **19**(1): p. 22. <https://doi.org/10.1186/s12977-022-00608-1>
95. Agbowuro, A.A., et al., *Proteases and protease inhibitors in infectious diseases*. Medicinal Research Reviews, 2018. **38**(4): p. 1295-1331. <https://doi.org/10.1002/med.21475>
96. Ye, L., et al., *Efficacy and mechanism of actions of natural antimicrobial drugs*. Pharmacology & Therapeutics, 2020. **216**: p. 107671. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107671>
97. Qi, B., et al., *Advances of CCR5 antagonists: From small molecules to macromolecules*. European Journal of Medicinal Chemistry, 2020. **208**: p. 112819. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112819>
98. Amerzhanova, Y. e L. Vangelista, *Filling the Gaps in Antagonist CCR5 Binding, a Retrospective and Perspective Analysis*. Frontiers in Immunology, 2022. **13**: p. 826418. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.826418>
99. Seval, N., C. Frank, e M. Kozal, *Fostemsavir for the treatment of HIV*. Expert Review of Anti-infective Therapy, 2021. **19**(8): p. 961-966. <https://doi.org/10.1080/14787210.2021.1865801>

100. Chahine, E.B. e S.H. Durham, *Ibalizumab: The First Monoclonal Antibody for the Treatment of HIV-1 Infection*. *Annals of Pharmacotherapy*, 2021. **55**(2): p. 230-239. <https://doi.org/10.1177/1060028020942218>
101. Blair, H.A., *Ibalizumab: A Review in Multidrug-Resistant HIV-1 Infection*. *Drugs*, 2020. **80**(2): p. 189-196. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01258-3>
102. European AIDS Clinical Society (EACS). *Guidelines Version 11.1 - European AIDS Clinical Society*. 2022. Disponível em: https://www.eacsociety.org/media/guidelines-11.1_final_09-10.pdf.
103. Tseng, A., et al., *Cobicistat Versus Ritonavir: Similar Pharmacokinetic Enhancers But Some Important Differences*. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2017. **51**(11): p. 1008-1022. <https://doi.org/10.1177/1060028017717018>
104. Borges, M., et al., *Costs and consequences of the Portuguese needle-exchange program in community pharmacies*. *Canadian Pharmacists Journal*, 2020. **153**(3): p. 170-178. <https://doi.org/10.1177/1715163520915744>
105. Figueira, I., et al., *Point-of-care HIV and hepatitis screening in community pharmacies: a quantitative and qualitative study*. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 2022. **44**(5): p. 1158-1168. <https://doi.org/10.1007/s11096-022-01444-1>
106. *Programa de Troca de Seringas*. [Online]; Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2019/11/11/programa-de-troca-de-seringas-2/> [Acedido a 27 de Julho de 2023].
107. Infarmed. *Projeto de Proximidade - Relatório 2020*. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1568238/Proximidade_Rel_GT.pdf/f267fc45-9555-22f1-b039-59350076e9e7.
108. São João Farma2Care. [Online]; Disponível em: <https://portal-chsj.min-saude.pt/pages/1053> [Acedido a 2 de Agosto de 2023].
109. *Infeção VIH/sida | Projeto TARV II*. [Online]; Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2018/07/10/infecao-vih-sida-projeto-tarv-ii/> [Acedido a 2 de Agosto de 2023].
110. Augusto, G.F., *HIV self-testing kits enjoy successful launch in Portugal*. *The Lancet Infectious Diseases*, 2019. **19**(12): p. 1289. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30643-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30643-7)
111. LaPreze, J. e B. Nowicki, *Current and Evolving Treatments for HIV PrEP*. *US Pharmacist*, 2022. **47**(3): p. 38-42.
112. Mujigira, A., et al., *Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is an Appropriate PrEP Regimen*. *Drugs*, 2020. **80**(18): p. 1881-1888. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01419-4>
113. E, O.M., et al., *Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations*. *BMJ Open*, 2022. **12**(5): p. e048478. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048478>

114. Territo, H., S. Vaqar, e A.A.J. Vaillant, *HIV Prophylaxis*. StatPearls. 2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534852/> [Acedido a 26 de Agosto de 2023]
115. WHO, *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*. 2021 update ed. 2021, Geneva: World Health Organization.
116. WHO, *Guidelines on long-acting injectable cabotegravir for HIV prevention*. 2022: World Health Organization.
117. Gomes Lemos, M., et al., *Potentials Candidates for Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP): Reflections from a Team of Psychiatric Intervention in an Infectious Disease Department*. Acta Med Port, 2022. **35**(5): p. 313-315. <https://doi.org/10.20344/amp.17850>
118. Norma nº 025/2017 de 28/11/2017 atualizada a 16/05/2018. *Profilaxia de Pré-exposição da Infecção por VIH no Adulto*. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0252017-de-28112017-pdf.aspx>.
119. SNS. *Prevenção da infeção por VIH*. 2023 [Online]; Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih/prevencao-da-infecao-por-vih/#como-posso-prevenir-o-virus-da-imunodeficiencia-humana> [Acedido a 9 de Agosto de 2023].
120. Gilead Sciences Ireland UC, *Resumo das características do medicamento - Truvada*. Carrigtohill, County Cork, Irlanda. 2005.
121. Reyniers, T., et al., *Choosing Between Daily and Event-Driven Pre-exposure Prophylaxis: Results of a Belgian PrEP Demonstration Project*. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2018. **79**(2): p. 186-194. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000001791>
122. Wassner, C., N. Bradley, e Y. Lee, *A Review and Clinical Understanding of Tenofovir: Tenofovir Disoproxil Fumarate versus Tenofovir Alafenamide*. Journal of the International Association of Providers of AIDS Care, 2020. **19**: p. 2325958220919231. <https://doi.org/10.1177/2325958220919231>
123. Patrick, G.L., *Antiviral drugs acting against RNA viruses: HIV*, An introduction to medicinal chemistry, 5. 2013, Oxford University Press: Editorial: Oxford.
124. Katzung, B.G., S.B. Masters, e A.J. Trevor, *Antiretroviral Agents*, 12. 2012, McGraw-Hill Medical: New York. p. 869-882.
125. Muller, J.T. e Y.A. Khalili, *Emtricitabine*. StatPearls. 2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539853/> [Acedido a 12 de Agosto de 2023]
126. Riddell, J., IV, K.R. Amico, e K.H. Mayer, *HIV Preexposure Prophylaxis: A Review*. JAMA, 2018. **319**(12): p. 1261-1268. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1917>
127. Thigpen, M.C., et al., *Antiretroviral Preexposure Prophylaxis for Heterosexual HIV Transmission in Botswana*. New England Journal of Medicine, 2012. **367**(5): p. 423-434. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1110711>

128. Quercia, R., et al., *Twenty-Five Years of Lamivudine: Current and Future Use for the Treatment of HIV-1 Infection*. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2018. **78**(2): p. 125-135. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000001660>
129. Taylor, K., K. Fritz, e M. Parmar., *Lamivudine*. StatPearls. 2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559252/> [Acedido a 15 de Agosto de 2023]
130. Di Perri, G., *Tenofovir alafenamide (TAF) clinical pharmacology*. Le infezioni in medicina, 2021. **29**(4): p. 526-529. <https://doi.org/10.53854/liim-2904-4>
131. Shah, S.S., et al., *New York State Department of Health AIDS Institute Clinical Guidelines, Diagnosis and Management of HIV-2 in Adults*. 2022, Johns Hopkins University: Baltimore (MD).
132. Moranguinho, I., N. Taveira, e I. Bártoło, *Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds*. International Journal of Molecular Sciences, 2023. **24**(6). <https://doi.org/10.3390/ijms24065905>
133. Gulick, R.M. e C. Flexner, *Long-Acting HIV Drugs for Treatment and Prevention*. Annual Review of Medicine, 2019. **70**: p. 137-150. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041217-013717>
134. Spinelli, M.A., B. Grinsztejn, e R.J. Landovitz, *Promises and challenges: cabotegravir for preexposure prophylaxis*. Current Opinion in HIV and AIDS, 2022. **17**(4): p. 186-191. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000733>
135. Fonner, V.A., et al., *Safety and efficacy of long-acting injectable cabotegravir as preexposure prophylaxis to prevent HIV acquisition*. Aids, 2023. **37**(6): p. 957-966. <https://doi.org/10.1097/qad.00000000000003494>
136. Bhavaraju, N., et al., *Introducing the Dapivirine Vaginal Ring in Sub-Saharan Africa: What Can We Learn from Oral PrEP?* Current HIV/AIDS Reports, 2021. **18**(6): p. 508-517. <https://doi.org/10.1007/s11904-021-00577-8>
137. Glaubius, R., et al., *Dapivirine vaginal ring for HIV prevention: modelling health outcomes, drug resistance and cost-effectiveness*. Journal of the International AIDS Society, 2019. **22**(5): p. e25282. <https://doi.org/10.1002/jia2.25282>
138. EMA. *Dapivirine Vaginal Ring 25 mg: Medicine overview*. EMA/409700/2020. 2020. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/outside-eu-summary/dapivirine-vaginal-ring-25-mg-medicine-overview_en.pdf.
139. Li, G., Y. Wang, e E. De Clercq, *Approved HIV reverse transcriptase inhibitors in the past decade*. Acta Pharmaceutica Sinica B, 2022. **12**(4): p. 1567-1590. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.11.009>
140. Chen, B.A., et al., *Phase 1 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapivirine and Maraviroc Vaginal Rings: A Double-Blind Randomized Trial*. Journal of acquired immune deficiency syndromes, 2015. **70**(3): p. 242-9. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000000702>

141. Baeten, J.M., et al., *Safety, uptake, and use of a dapivirine vaginal ring for HIV-1 prevention in African women (HOPE): an open-label, extension study*. *Lancet HIV*, 2021. **8**(2): p. e87-e95. [https://doi.org/10.1016/s2352-3018\(20\)30304-0](https://doi.org/10.1016/s2352-3018(20)30304-0)
142. Nel, A., et al., *Safety, adherence, and HIV-1 seroconversion among women using the dapivirine vaginal ring (DREAM): an open-label, extension study*. *The Lancet HIV*, 2021. **8**(2): p. e77-e86. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(20\)30300-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(20)30300-3)
143. Brown, E.R., et al., *Greater dapivirine release from the dapivirine vaginal ring is correlated with lower risk of HIV-1 acquisition: a secondary analysis from a randomized, placebo-controlled trial*. *Journal of the International AIDS Society*, 2020. **23**(11): p. e25634. <https://doi.org/10.1002/jia2.25634>
144. Peebles, K., et al., *Brief Report: Anal Intercourse, HIV-1 Risk, and Efficacy in a Trial of a Dapivirine Vaginal Ring for HIV-1 Prevention*. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2020. **83**(3): p. 197-201. <https://doi.org/10.1097/qai.0000000000002253>
145. Parikh, U.M., C.A. Koss, e J.W. Mellors, *Long-Acting Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: What Do We Know and Need to Know about the Risks and Consequences of Cabotegravir Resistance?* *Current HIV/AIDS Reports*, 2022. **19**(5): p. 384-393. <https://doi.org/10.1007/s11904-022-00616-y>
146. Engelman, K.D. e A.N. Engelman, *Long-Acting Cabotegravir for HIV/AIDS Prophylaxis*. *Biochemistry*, 2021. **60**(22): p. 1731-1740. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00157>
147. Kapoor, A.K. e S. Padival, *HIV-2 Infection*. StatPearls. 2022, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572083/> [Acedido a 5 de Setembro de 2023]
148. Trezza, C., et al., *Formulation and pharmacology of long-acting cabotegravir*. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2015. **10**(4): p. 239-45. <https://doi.org/10.1097/coh.0000000000000168>
149. Hodge, D., et al., *Pharmacokinetics and Drug–Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine*. *Clinical Pharmacokinetics*, 2021. **60**(7): p. 835-853. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-01005-1>
150. DeHaan, E., et al., *New York State Department of Health AIDS Institute Clinical Guidelines, PEP to Prevent HIV Infection*. 2022, Johns Hopkins University: Baltimore (MD).
151. Yingling, C., C. Broholm, e S. Stephenson, *Pharmacoprevention of Human Immunodeficiency Virus Infection*. *Nursing Clinics of North America*, 2020. **55**(3): p. 429-444. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.06.006>
152. Koyama, A., L. Middlebrooks, e A. Bullock, *Updates on HIV nonoccupational postexposure prophylaxis*. *Current Opinion in Pediatrics*, 2019. **31**(4): p. 454-461. <https://doi.org/10.1097/mop.0000000000000775>
153. Irvine, C., et al., *Efficacy of HIV Postexposure Prophylaxis: Systematic Review and Meta-analysis of Nonhuman Primate Studies*. *Clinical Infectious Diseases*, 2015. **60** **Suppl 3**: p. S165-9. <https://doi.org/10.1093/cid/civ069>

154. Thomas, R., et al., *Adherence to Post-Exposure Prophylaxis (PEP) and Incidence of HIV Seroconversion in a Major North American Cohort*. PLOS ONE, 2015. **10**(11): p. e0142534. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142534>
155. *Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood--France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994*. MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report, 1995. **44**(50): p. 929-33.
156. Ford, N., et al., *Choice of Antiretroviral Drugs for Postexposure Prophylaxis for Adults and Adolescents: A Systematic Review*. Clinical Infectious Diseases, 2015. **60**(suppl_3): p. S170-S176. <https://doi.org/10.1093/cid/civ092>
157. Edwards, Z., C.J. Ingold, e C.E. Azmat, *Zidovudine*. StatPearls. 2023, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554419/> [Acedido a 4 de Setembro de 2023]
158. Kandel, C.E. e S.L. Walmsley, *Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV*. Drug Design, Development and Therapy, 2015. **9**: p. 3547-55. <https://doi.org/10.2147/dddt.S84850>
159. McAllister, J.W., et al., *Dolutegravir with tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine as HIV postexposure prophylaxis in gay and bisexual men*. Aids, 2017. **31**(9): p. 1291-1295. <https://doi.org/10.1097/qad.0000000000001447>
160. ViiV Healthcare BV, *Resumo das características do medicamento - Tivicay*. Amersfoort, Países Baixos. 2014.
161. Gottlieb, G.S., *Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2) Infection: Progress for People Living With HIV-2*. Clinical Infectious Diseases, 2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad340>
162. Wood, R., *Atazanavir: its role in HIV treatment*. Expert Review of Anti-Infective Therapy, 2008. **6**(6): p. 785-96. <https://doi.org/10.1586/14787210.6.6.785>
163. Smith, R.A., et al., *Spectrum of Activity of Raltegravir and Dolutegravir Against Novel Treatment-Associated Mutations in HIV-2 Integrase: A Phenotypic Analysis Using an Expanded Panel of Site-Directed Mutants*. The Journal of Infectious Diseases, 2022. **226**(3): p. 497-509. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac037>
164. Nazarova, V.A., et al., *Treatment of ADHD: Drugs, psychological therapies, devices, complementary and alternative methods as well as the trends in clinical trials*. Frontiers in Pharmacology, 2022. **13**: p. 1066988. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1066988>
165. Caye, A., et al., *Treatment strategies for ADHD: an evidence-based guide to select optimal treatment*. Molecular Psychiatry, 2019. **24**(3): p. 390-408. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0116-3>
166. Frampton, J.E., *Lisdexamfetamine Dimesylate: A Review in Paediatric ADHD*. Drugs, 2018. **78**(10): p. 1025-1036. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0936-0>
167. Najib, J., et al., *Review of Lisdexamfetamine Dimesylate in Adults With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Journal of Central Nervous System Disease, 2017. **9**: p. 1179573517728090. <https://doi.org/10.1177/1179573517728090>

168. Najib, J., et al., *Review of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention deficit/hyperactivity disorder*. Current Medical Research and Opinion, 2020. **36**(10): p. 1717-1735. <https://doi.org/10.1080/03007995.2020.1815002>
169. Posner, J., G.V. Polanczyk, e E. Sonuga-Barke, *Attention-deficit hyperactivity disorder*. The Lancet, 2020. **395**(10222): p. 450-462. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)33004-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)33004-1)
170. Antshel, K.M. e R. Barkley, *Chapter 3 - Attention deficit hyperactivity disorder*, Handbook of Clinical Neurology A. Gallagher, et al., Editors. 2020, Elsevier. p. 37-45.
171. Quintero, J., J.R. Gutiérrez-Casares, e C. Álamo, *Molecular Characterisation of the Mechanism of Action of Stimulant Drugs Lisdexamfetamine and Methylphenidate on ADHD Neurobiology: A Review*. Neurology and Therapy, 2022. **11**(4): p. 1489-1517. <https://doi.org/10.1007/s40120-022-00392-2>
172. Pozzi, M., et al., *Emerging drugs for the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)*. Expert Opinion on Emerging Drugs, 2020. **25**(4): p. 395-407. <https://doi.org/10.1080/14728214.2020.1820481>
173. O'Hara, V.M., J.L. Curran, e N.T. Browne, *The Co-occurrence of Pediatric Obesity and ADHD: an Understanding of Shared Pathophysiology and Implications for Collaborative Management*. Current Obesity Reports, 2020. **9**(4): p. 451-461. <https://doi.org/10.1007/s13679-020-00410-0>
174. Stuhec, M., P. Lukić, e I. Locatelli, *Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Lisdexamfetamine, Mixed Amphetamine Salts, Methylphenidate, and Modafinil in the Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis*. Annals of Pharmacotherapy, 2019. **53**(2): p. 121-133. <https://doi.org/10.1177/1060028018795703>
175. Fu, D., et al., *The Mechanism, Clinical Efficacy, Safety, and Dosage Regimen of Atomoxetine for ADHD Therapy in Children: A Narrative Review*. Frontiers in Psychiatry, 2021. **12**: p. 780921. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.780921>
176. Neuchat, E.E., et al., *The Role of Alpha-2 Agonists for Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children: A Review*. Neurology International, 2023. **15**(2): p. 697-707. <https://doi.org/10.3390/neurolint15020043>
177. Clark, A., et al., *Bupropion Mediated Effects on Depression, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, and Smoking Cessation*. Health Psychology Research, 2023. **11**: p. 81043. <https://doi.org/10.52965/001c.81043>
178. Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch *Resumo das características do medicamento - Elvanse*. Dublin, Irlanda. 2016.
179. Chermá, M.D., et al., *Use of Lisdexamfetamine or Amphetamine? Interpretation of Chiral Amphetamine Analyses*. Journal of Analytical Toxicology, 2020. **46**(1): p. 10-16. <https://doi.org/10.1093/jat/bkaa170>
180. Häge, A., T. Banaschewski, e R.W. Dittmann, *[Lisdexamfetamine dimesylate: a Treatment Option for Children and Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Germany*

- and Across Europe]. *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*, 2015. **83**(12): p. 676-685. <https://doi.org/10.1055/s-0041-110441>
181. Adler, L.A., et al., *Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties of Lisdexamfetamine in Adults with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 2017. **27**(2): p. 196-199. <https://doi.org/10.1089/cap.2016.0121>
 182. Najjar, A. e R. Karaman, *The prodrug approach in the era of drug design*. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2019. **16**(1): p. 1-5. <https://doi.org/10.1080/17425247.2019.1553954>
 183. Mattson, M.E., *Emergency Department Visits Involving Attention Deficit/Hyperactivity Disorder Stimulant Medications*, The CBHSQ Report. 2013, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US): Rockville (MD). p. 1-8.
 184. Støve, S.I., et al., *Inhibition of VMAT2 by β 2-adrenergic agonists, antagonists, and the atypical antipsychotic ziprasidone*. *Communications Biology*, 2022. **5**(1): p. 1283. <https://doi.org/10.1038/s42003-022-04121-1>
 185. Hutson, P.H., M. Pennick, e R. Secker, *Preclinical pharmacokinetics, pharmacology and toxicology of lisdexamfetamine: a novel d-amphetamine pro-drug*. *Neuropharmacology*, 2014. **87**: p. 41-50. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2014.02.014>
 186. Yang, D. e E. Gouaux, *Illumination of serotonin transporter mechanism and role of the allosteric site*. *Science Advances*, 2021. **7**(49): p. eabl3857. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abl3857>
 187. Cho, H.-U., et al., *Redefining differential roles of MAO-A in dopamine degradation and MAO-B in tonic GABA synthesis*. *Experimental & Molecular Medicine*, 2021. **53**(7): p. 1148-1158. <https://doi.org/10.1038/s12276-021-00646-3>
 188. Coghill, D.R., et al., *Maintenance of Efficacy of Lisdexamfetamine Dimesylate in Children and Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Randomized-Withdrawal Study Design*. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2014. **53**(6): p. 647-657.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2014.01.017>
 189. Coghill, D., et al., *European, randomized, phase 3 study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *European Neuropsychopharmacology*, 2013. **23**(10): p. 1208-1218. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.11.012>
 190. Newcorn, J.H., et al., *Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Acute Comparator Trials of Lisdexamfetamine and Extended-Release Methylphenidate in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. *CNS Drugs*, 2017. **31**(11): p. 999-1014. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0468-2>
 191. Dittmann, R.W., et al., *Treatment Response and Remission in a Double-Blind, Randomized, Head-to-Head Study of Lisdexamfetamine Dimesylate and Atomoxetine in Children and Adolescents with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder*. *CNS Drugs*, 2014. **28**(11): p. 1059-1069. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0188-9>

192. Pineda-Alhucema, W., et al., *Executive Function and Theory of Mind in Children with ADHD: a Systematic Review*. Neuropsychology Review, 2018. **28**(3): p. 341-358. <https://doi.org/10.1007/s11065-018-9381-9>
193. Childress, A.C., et al., *Efficacy and Safety of Lisdexamfetamine in Preschool Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2022. **61**(12): p. 1423-1434. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.03.034>
194. Coghill, D.R., et al., *EPA-1407 – The first European studies of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder*. European Psychiatry, 2014. **29**: p. 1. [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(14\)78612-2](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(14)78612-2)
195. Cortese, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis*. The Lancet Psychiatry, 2018. **5**(9): p. 727-738. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30269-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30269-4)
196. Luan, R., et al., *Efficacy and Tolerability of Different Interventions in Children and Adolescents with Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. Frontiers in Psychiatry, 2017. **8**: p. 229. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00229>

Anexos

Anexo 1: Comparação entre a especialidade farmacêutica *Votubia* e o medicamento genérico contendo everolímus.

Dosagem e forma farmacêutica	Marca	Indicação	Posologia
2,5 mg comprimido	<i>Votubia</i> [1]	Angiomiolipoma renal associado ao complexo da esclerose tuberosa; Astrocitoma subependimário de células gigantes (SEGA) associado ao complexo de esclerose tuberosa.	Angiomiolipoma renal: 10 mg 1 vez por dia. SEGA: ^{a. b.} - Dose inicial: 4.5 mg/m²; - Dose inicial para doentes de 1-3 anos: 7 mg/m².
	Genérico (<i>Mylan</i>) [2]	Cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais; Tumores neuroendócrinos de origem pancreática ; Tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar ; Carcinoma das células renais .	10 mg 1 vez por dia; Se for necessário reduzir a dose, a dose diária recomendada é de 5 mg e não devendo ser inferior a 5 mg por dia.
5 mg comprimido dispersível	<i>Votubia</i> [1]	SEGA associado ao complexo de esclerose tuberosa; Convulsões refratárias associadas ao complexo da esclerose tuberosa.	SEGA: ^{b.} - Dose inicial: 4.5 mg/m²; - Dose inicial para doentes de 1-3 anos: 7 mg/m². Convulsões (sem coadministração do indutor CYP3A4/PgP): ^{c.} - Dose inicial <6 anos: 6 mg/m²; - Dose inicial ≥ 6 anos: 5 mg/m².
5 mg comprimido	<i>Votubia</i> [1]	Angiomiolipoma renal associado ao complexo da esclerose tuberosa; SEGA associado ao complexo da esclerose tuberosa.	Angiomiolipoma renal: 10 mg 1 vez por dia. SEGA: ^{a. b.} - Dose inicial: 4.5 mg/m²; - Dose inicial para doentes de 1-3 anos: 7 mg/m².
	Genérico (<i>Mylan</i>) [2]	Cancro da mama avançado positivo para recetores hormonais; Tumores neuroendócrinos de origem pancreática ; Tumores neuroendócrinos de origem gastrointestinal ou pulmonar ; Carcinoma das células renais .	10 mg 1 vez por dia; Se for necessário reduzir a dose, a dose diária recomendada é de 5 mg e não devendo ser inferior a 5 mg por dia.

^a A coadministração de fármacos antiepiléticos pode condicionar o metabolismo do everolímus e alterar a concentração sanguínea do fármaco. A dose de everolímus deve ser sujeita a ajustes para que seja possível obter concentrações sanguíneas mínimas de 5 a 15 ng/mL. Adicionalmente, para que seja possível alcançar a concentração sanguínea mínima para desencadear a resposta clínica pretendida, deve titular-se individualmente a administração com incrementos de dose de 2,5 mg.

^b As doses preconizadas para a população pediátrica não diferem da população adulta, no entanto existem variações em doentes que apresentem a função hepática comprometida e em doentes com idades entre 1 e 3 anos.

^c Informações adicionais acerca da posologia em doentes que apresentem convulsões refratárias:

Idade do doente	Dose inicial sem administração concomitante de indutor CYP3A4/PgP	Dose inicial com administração concomitante de indutor CYP3A4/PgP
< 6 anos	6 mg/m ²	9 mg/m ²
≥ 6 anos	5 mg/m ²	8 mg/m ²

As doses recomendadas para a população pediátrica são as mesmas para a população adulta, excetuando em doentes com idades entre os 2 e os 6 anos e doentes que possuam compromisso hepático. Adicionalmente, com o objetivo de atingir a concentração sanguínea mínima capaz de gerar a resposta clínica inicial, a administração do fármaco deve ser titulada individualmente com aumentos de dose entre 1 e 4 mg.

Nota adicional: De acordo com o RCM do *Votubia*, a forma farmacêutica administrada deve ser sempre a mesma, isto é, não se deve administrar alternadamente, nem em associação os comprimidos e os comprimidos dispersíveis. No entanto, caso ocorra substituição da forma farmacêutica utilizada, o ajuste da dose em miligramas deve ocorrer para a dose mais próxima da nova forma farmacêutica administrada e deve avaliar-se a concentração mínima de fármaco pelo menos 1 semana após a troca ser efetuada.

Referências bibliográficas:

1. Novartis Europharm Limited, *Resumo das características do medicamento - Votubia*. Dublin, Irlanda. 2011.
2. Mylan, Lda., *Resumo das características do medicamento - Everolímus Mylan*. Lisboa, Portugal. 2018.

Anexo 2: Ficha de preparação da suspensão oral de ácido acetilsalicílico.

Ficha de preparação

Medicamento:
Suspensão oral de ácido acetilsalicílico

Lote	Quantidade a preparar	Data de preparação
	200 mL	

Matérias-primas	Origem	Lote	Quantidade para 100 mL	Quantidade a pesar	Quantidade pesada	Identificação do operador	Identificação do supervisor
Ácido acetilsalicílico			5 g	10 g			
Butil-hidroxianisol (BHA)			0,01 g	0,02 g			
Butil-hidroxitolueno (BHT)			0,01 g	0,02 g			
Óleo de amêndoas doces			q.b.p. 100 mL	q.b.p. 200 mL			

*q.b.p. quanto baste para

Técnica de preparação	Identificação do operador	Identificação do supervisor
1. Assegurar que o local de trabalho e o material necessário se encontram limpos.		
2. Pesar o ácido acetilsalicílico, o butil-hidroxianisol e o butil-hidroxitolueno.		
3. Transferir os constituintes pesados no passo anterior para um almofariz de porcelana		
4. Adicionar, lentamente, aproximadamente 140 mL de óleo de amêndoas doces e misturar.		
5. Transferir a suspensão obtida para uma proveta rolhada.		
6. Lavar o almofariz com veículo e adicionar, posteriormente, à proveta.		
7. Completar o volume com óleo de amêndoas doces e agitar de modo a homogeneizar a suspensão.		

Tipo de embalagem	Frasco de vidro âmbar
Capacidade do recipiente	250 mL
Condições de conservação	Armazenar num local seco, fresco e ao abrigo da luz
Prazo de utilização	90 dias

Ensaio de verificação

Ensaio	Especificação	Resultado	Identificação do operador	Identificação do supervisor
Características organoléticas - cor	Incolor a amarelado			
Características organoléticas - odor	Odor característico do veículo			
pH	Não aplicável			
Quantidade	200 mL ($\pm$ 5%)			
Aprovado ☐ Reprovado ☐				

Informações a colocar no rótulo

Nome do doente:

Nome do médico prescritor:

Nome do diretor técnico dos serviços farmacêuticos:

Suspensão oral de ácido acetilsalicílico 50 mg/mL.

Cada 100 mL de suspensão contém 5 g de ácido acetilsalicílico.

Quantidade dispensada: 200 mL.

Lote nº:

Prazo de utilização: 90 dias.

Conservar num local seco, fresco e ao abrigo da luz.

Manter fora do alcance das crianças.

Destinado a administração por via oral.

Agitar bem antes de usar.

Anexo 3: Panfleto de divulgação de meios para notificação de suspeitas de reações adversas (frente e verso).

NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMs)

O que é uma RAM?

Uma RAM é um **efeito prejudicial** que surge de forma não intencional decorrente do uso de um ou mais medicamentos.

Exemplo: Aparecimento de diarreia associado à toma de antibióticos.



Porque devo notificar as RAMs que experiencio?

A monitorização da segurança dos medicamentos aquando da sua comercialização é fulcral para **esclarecer reações adversas conhecidas e identificar novas**. Assim, as autoridades podem fazer melhor gestão do risco-benefício de forma a **minimizar possíveis efeitos nocivos**.

Que entidade é responsável pela gestão das notificações?

As notificações de suspeitas de RAMs são avaliadas cuidadosamente por profissionais do **Sistema Nacional de Farmacovigilância** (SNF), que se encontra sob a alçada do **Infarmed**. De seguida, os casos são submetidos à **Agência Europeia de Medicamentos**. Os estudos executados por estas entidades são essenciais para aferir a causalidade entre a toma do medicamento e a suspeita de reação adversa verificada.



Onde posso submeter a notificação?

As notificações de suspeitas de RAMs podem ser submetidas no **portal RAM** de forma simples, intuitiva e rápida. Adicionalmente, podem ser enviadas para o Infarmed ou para a Unidade Regional de Farmacovigilância adequada através de **correio, e-mail** ou **telefone**.



Quem pode notificar RAMs?

As notificações podem ser efetuadas por **profissionais de saúde** e por **utentes**. Ainda assim, **as suspeitas de RAMs devem ser comunicadas ao profissional de saúde que o acompanha**.



Portal RAM
Notificação de Reações Adversas a Medicamentos

Aceda em:

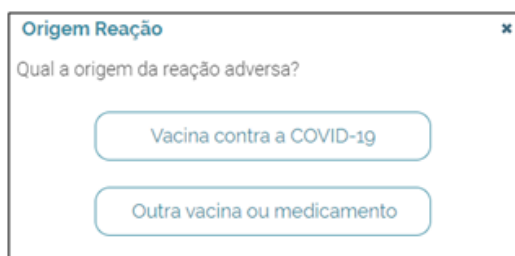


www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram



NOTIFICAÇÃO DE SUSPEITAS DE REAÇÕES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS (RAMs)

Notificar uma reação adversa no portal RAM (utente):



1. Selecione o **tipo de medicamento** que causou a reação adversa.



2. No *pop-up* seguinte, selecione a opção **"Utente"**.

3. Nos separadores seguintes, deverá fornecer o máximo de **informação** possível acerca da **suspeita de reação adversa**, do **medicamento** que a desencadeou e do **utente** em que a reação se verificou, para que se avalie a situação de forma precisa. Para além disso, deverá indicar o **contacto do notificador** para que, se for necessário, seja possível obter informações adicionais e validar a notificação.



Exemplo: Separador "Reação Adversa"



4. Após submeter a notificação, deverá receber um **e-mail** que contém o **número de submissão**, que será referido futuramente caso hajam contactos adicionais. O resultado da avaliação é comunicado apenas em casos graves.

Meios alternativos para proceder à notificação

INFARMED:

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

Telemóvel: 964 287 957

Telefone: 217 987 141

Poderá, alternativamente, contactar uma Unidade Regional de Farmacovigilância.



- O farmacêutico é responsável por estimular comportamentos seguros que visam diminuir o risco de infecção:
- **práticas sexuais seguras**, recorrendo ao preservativo;
 - **uso de equipamento estéril em indivíduos** que consomem estupefacientes por via intravenosa.
- No entanto, a abordagem profilática a esta infecção pode recorrer a fármacos, através da **profilaxia pré-exposição** e através da **profilaxia pós-exposição**.

Administração, antes do contacto de risco, de fármacos antirretrovirais a indivíduos com risco elevado de infeção.



Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + Emtricitabina (FTC) (comprimido oral)

Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) + Emtricitabina (FTC) (comprimido oral)

**Inibidores da transcriptase reversa – ativos contra os 2 tipos virais.
Aprovado em Portugal (norma nº 025/2017):**

- **Portamento:** administração de 2 comprimidos 2 a 24 horas antes do comportamento de risco e 1 comprimido a cada 24 horas até ao último contacto.
- **Respostas adversas:** Toxicidade renal e diminuição da densidade mineral óssea.
- Geralmente, **normalizam** após interrupção da terapêutica.
- Minimizados pela utilização do tenofovir alternamida ao invés do TDF - ↓ níveis plasmáticos de tenofovir.



Dapivirina (anel vaginal)

Inibidor da transcriptase reversa – ativo contra o VIH-1 mas não é ativo contra o VIH-2.

- **↑ adesão à terapêutica.**



Cabotegravir (nanossuspensão injetável)

Inibidor da integrase – ativo contra o VIH-1 e, em estudos *in vitro*, foi ativo contra o VIH-2.

Medicamento de **longa duração** - 1 injeção por mês nos primeiros 2 meses e depois 1 injeção bimestral;

- ↑ adesão à terapêutica.

Independientemente do medicamento utilizado, a adesão à terapêutica é crucial para que haja eficácia

Administração de fármacos antiretrovirais a indivíduos seronegativos que estabeleceram um contacto de risco em contexto ocupacional ou não ocupacional. Para acederem a este regime

profiático, os utentes devem dirigir-se aos **serviços de urgência** de um hospital da rede de tratamento desta patologia.

profiático, os utentes devem dirigir-se aos **serviços de urgência** de um hospital da rede de tratamento desta patologia.

Duração do esquema profilático: 28 dias, devendo ser iniciado entre 2 h a 72 h após o contacto de risco.



Esquema farmacológico

A recomendação da OMS indica que devem ser administrados 3 fármacos antiretrovirais, sendo que o esquema base é constituído por TDF+FTC ou TDF+3TC.

A recomendação da OMS indica que devem ser administrados 3 fármacos antiretrovirais, sendo que o esquema base é constituído por TDF+FTC ou TDF+3TC.

Fármaco adicional

Dolutegravir:

- **Inibidor da integrase** – eficaz contra o VIH-1 e VIH-2;
- **Boa tolerabilidade;**
- **Exige 1 toma diária - ↑ adesão à terapêutica.**

- Exige 1 toma diária - **↑ adesão à terapêutica.**

Atazanavir, darunavir ou lopinavir juntamente com ritonavir:

- **Inibidores da protease** – eficazes contra o VIH-1, mas com eficácia limitada contra o VIH-2.
 - Atazanavir menos potente contra o VIH-2 do que o darunavir e o lopinavir.
- Atazanavir e darunavir – 1 toma por dia;

- Lopinavir – 2 tomas por dia – **↓ adeso à terapêutica**;
- **Ritonavir** – inibe a maquinaria enzimática responsável por metabolizar os fármacos associados – **↑ concentração sanguínea**.

Raltegravir

- **Inibidor da integrase** – eficaz contra o VIH-1 e VIH-2;
- Requer 2 tomas por dia.



Referências Bibliográficas

1. LaPezze, J. e B. Nowicki, *Current and Evolving Treatments for HIV PrEP*, US Pharmacist, 2022, **47**(3): p. 38-42.
2. E. O.M., et al., *Oral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to prevent HIV: a systematic review and meta-analysis of clinical effectiveness, safety, adherence and risk compensation in all populations*. BMJ Open, 2022, **12**(5): p. e048478. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048478>
3. Norma nº 025/2017 de 28/11/2017 atualizada a 16/05/2018. Profilaxia de Pré-exposição da Infecção por VIH no Adulto. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrices-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0252017-de-28112017.pdf.aspx>.
4. Gilead Sciences Ireland UC, *Resumo dos característicos do medicamento - Truvada*. Carrigrohilly, County Cork, Irlanda, 2005.
5. Mung'eta, A., et al., *Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is an Appropriate PrEP Regimen*. Drugs, 2020, **80**(18): p. 1881-1888. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01419-4>
6. WHO, *Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach*. 2021 update ed. 2021. Geneva: World Health Organization.
7. Shah, S.S., et al., *New York State Department of Health AIDS Institute Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of HIV-2 in Adults*. 2022. Johns Hopkins University: Baltimore (MD).
8. Moranginho, I., N. Taveira, e I. Bartolo, *Antiretroviral Treatment of HIV-2 Infection: Available Drugs, Resistance Pathways, and Promising New Compounds*. International Journal of Molecular Sciences, 2023, **24**(6). <https://doi.org/10.3390/ijms24063905>
9. Bhavaraju, N., et al., *Introducing the Dapivirine Vaginal Ring in Sub-Saharan Africa: What Can We Learn from Oral PrEP?* Current HIV/AIDS Reports, 2021, **18**(6): p. 508-517. <https://doi.org/10.1007/s11904-021-00577-8>
10. Chen, B.A., et al., *Phase 1 Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Dapivirine and Maraviroc Vaginal Rings: A Double-Blind Randomized Trial*. Journal of acquired immune deficiency syndromes, 2015, **70**(3): p. 242-9. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000702>
11. Engelman, K.D. e A.M. Engelman, *Long-Acting Cabotegravir for HIV/AIDS Prophylaxis*. Biochemistry, 2021, **60**(22): p. 1731-1740. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00157>
12. Kapoor, A.K. e S. Padval, *HIV-2 Infection*. StatPearls, 2022. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK572083/> [Acedido a 5 de Setembro de 2023]
13. Gomes Lemos, M., et al., *Potential Candidates for Pre-Exposure Prophylaxis (PrEP): Reflections from a Team of Psychiatric Intervention in an Infectious Disease Department*. Acta Med Port, 2022, **35**(5): p. 313-315. <https://doi.org/10.20344/amp.17850>
14. Ternto, H., S. Vagar, e A.A.J. Vaillant, *HIV Prophylaxis*. StatPearls, 2023. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. [Online] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534852/> [Acedido a 26 de Agosto de 2023]
15. SNS, *Prevenção da Infecção por VIH*. 2023 [Online]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-infecciosas/vih/prevencao-da-infeccao-por-vih/#como-possa-prevenir-o-virus-da-imunodeficiencia-humana> [Acedido a 9 de Agosto de 2023].
16. DeHaan, E., et al., *New York State Department of Health AIDS Institute Clinical Guidelines: PrEP to Prevent HIV Infection*. 2022. Johns Hopkins University: Baltimore (MD).
17. Kandel, C.E. e S.L. Wainstay, *Dolutegravir - a review of the pharmacology, efficacy, and safety in the treatment of HIV*. Drug Design, Development and Therapy, 2015, **9**: p. 3547-55. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84850>
18. Gottlieb, G.S., *Dolutegravir-based Antiretroviral Therapy for Human Immunodeficiency Virus Type 2 (HIV-2) Infection: Progress for People Living With HIV-2*. Clinical Infectious Diseases, 2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciad340>
19. Katzung, B.G., S.B. Masters, e A.J. Trevor, *Antiretroviral Agents*. 12. 2012. McGraw-Hill Medical: New York, p. 869-882.
20. Tseng, A., et al., *Cobicistat Versus Ritonavir: Similar Pharmacokinetic Enhancers But Some Important Differences*. The Annals of Pharmacotherapy, 2017, **51**(11): p. 1008-1022. <https://doi.org/10.1177/1060028017717018>
21. Smith, R.A., et al., *Spectrum of Activity of Baltegravir and Dolutegravir Against Novel Treatment-Associated Mutations in HIV-2 Integrase: A Phenotypic Analysis Using an Expanded Panel of Site-Directed Mutants*. The Journal of Infectious Diseases, 2022, **226**(3): p. 497-509. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac037>





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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