



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Bruno de Castro Alves

M

2022/2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Bruno de Castro Alves

Farmácia de Anta

fevereiro de 2023 a abril de 2023 e julho de 2023



**Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga,
EPE – Hospital São Sebastião**

maio de 2023 a junho de 2023



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

Orientador: Professor Doutor Paulo Lobão

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Márcia Loureiro

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Maria José Rodrigues

julho de 2024

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 2 de julho de 2024

Bruno de Castro Alves

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto atinge o seu término mediante a realização de um estágio curricular com a duração de seis meses, segmentado num período de 4 meses em Farmácia Comunitária e de 2 meses em Farmácia Hospitalar. O estágio curricular, como etapa final, desempenha um papel crucial, ao proporcionar uma oportunidade ímpar para a aplicação e consolidação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, preparando, assim, os estudantes para uma carreira farmacêutica de excelência.

Este documento encontra-se estruturado em duas partes distintas, a Parte 1 e 2, sendo que a primeira parte está subdividida em duas secções distintas, a Secção A e B.

A secção A diz respeito ao estágio realizado em farmácia comunitária, durante o período de 4 meses, na Farmácia de Anta, ao passo que a secção B, é referente ao estágio realizado em farmácia hospitalar, no Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, EPE – Hospital São Sebastião, que se estendeu por um período de dois meses.

Em ambas as secções, é inicialmente apresentada uma breve contextualização do local e funcionamento do ambiente em questão, seguida por uma exposição cronológica das diversas tarefas que tive a oportunidade de integrar ao longo do estágio, sendo ainda exploradas, com maior profundidade, algumas atividades desenvolvidas nos dois contextos. Na secção A, é abordada a problemática do consumo de antitússicos com codeína para fins recreativos, o uso de probióticos associado ao tratamento com antibióticos e a interação farmacológica moderada entre Hidroxizina e Trazodona. Enquanto na secção B, explorou-se a preparação de bolsas de nutrição parentérica, o uso *off-label* do Infliximab no tratamento da sarcoidose e a terapia intravesical com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) no tratamento do Carcinoma não invasivo urotelial da bexiga.

A Parte 2 integra dois temas desenvolvidos ao longo do estágio na Farmácia de Anta. O primeiro deles aborda a Cariprazina como opção terapêutica no tratamento dos sintomas negativos associados à Esquizofrenia, enquanto o segundo, objeto de uma formação interna à equipa da farmácia, propõe-se a explorar os avanços no tratamento da DPOC, através de uma análise da terapia tripla com Trixeo Aerosphere®.

Agradecimentos

Chegando ao término deste importante e desafiante capítulo da minha jornada académica, quero expressar a minha sincera gratidão a todos os que estiveram ao meu lado e colaboraram, de diferentes formas, durante o processo de elaboração deste relatório de estágio e ao longo do meu percurso como estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Começo por agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os docentes e colaboradores com quem me cruzei, à comissão de estágios e, em especial, ao meu orientador, Professor Doutor Paulo Lobão, pela disponibilidade e acompanhamento nesta fase final do meu percurso.

A toda a equipa da Farmácia de Anta, o meu agradecimento pela oportunidade e pela forma como me receberam desde o primeiro dia. À Dra. Maria José e à Dra. Paula, o meu especial reconhecimento pelo apoio constante, pela paciência demonstrada e pelos valiosos ensinamentos transmitidos ao longo dos quatro meses de estágio.

A toda a equipa dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E., em especial a todos os farmacêuticos que me acompanharam ao longo do estágio e à Dra. Márcia, diretora técnica e monitora de estágio, o meu agradecimento pela experiência enriquecedora que me proporcionaram, pela atenção, partilha de conhecimentos e orientação dedicada.

Agradecer às amigas que se formaram e se tornaram pilares fundamentais neste longo e desafiante caminho, em especial, aos MK pelas aventuras vividas, memórias inesquecíveis, risos compartilhados e apoio nos momentos de sucesso e dificuldade.

Aos amigos de sempre, o meu eterno agradecimento por serem o porto de abrigo que desafia o tempo.

Por fim, um enorme obrigado à minha família, a base fundamental que sustentou cada passo e tornou este caminho possível. Especialmente aos meus pais e irmão, pela presença constante, pelo amor incondicional, pelas oportunidades que me proporcionam, por cada sacrifício em prol do meu sucesso, pelo apoio incansável, pelo encorajamento e por acreditarem em mim nos momentos de incerteza.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	viii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	ix
Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Comunitária	1
1- Contextualização do estágio curricular	1
2- Cronograma e sua explicação	2
3- Exemplo de Atividades desenvolvidas	4
Atividade 1: A problemática do consumo de antitússicos com codeína para fins recreativos	4
Atividade 2: O uso de probióticos associado ao tratamento com antibióticos	6
Atividade 3: Interação farmacológica moderada entre Hidroxizina e Trazodona	8
SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar	10
1- Contextualização do estágio curricular	10
2- Cronograma e sua explicação	11
3- Exemplo de Atividades desenvolvidas	13
Atividade 1: Preparação de bolsas de nutrição parentérica	13
Atividade 2: Uso <i>off-label</i> do Infliximab no tratamento da sarcoidose	15
Atividade 3: Terapia intravesical com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) no tratamento do Carcinoma não invasivo urotelial da bexiga	17
Parte 2 - Temas de desenvolvimento	19
Tema 1: A Cariprazina como opção terapêutica no tratamento dos sintomas negativos associados à Esquizofrenia	19
1. Contextualização e objetivos do Tema de Desenvolvimento	19
2. A Esquizofrenia	19
2.1. Generalidades	19
2.2. Manifestações clínicas	20
2.3. Etiologia e Fisiopatologia	21
2.3.1. A hipótese da Dopamina	21
2.3.2. A hipótese da Serotonina (5-HT)	22
2.3.3. A hipótese da Glutamato	23
2.3.4. A hipótese do GABA	23
2.4. Tratamento Farmacológico	24
3. A Cariprazina	25

3.1. Generalidades.....	25
3.2. Propriedades Farmacocinéticas	26
3.3. Propriedades Farmacodinâmicas	27
3.4. Estudos de eficácia clínica e segurança	28
3.4.1. Estudos de eficácia de curta duração	28
3.4.2. Estudos de eficácia de longa duração	29
3.5. Perfil de segurança	31
4. Conclusão.....	32
Tema 2: Avanços no Tratamento da DPOC: Uma Análise da Terapia Tripla com Trixeo Aerosphere®	
.....	34
1. Contextualização e objetivos do Tema de Desenvolvimento	34
2. A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)	35
2.1. Generalidades	35
2.2. Manifestações clínicas e diagnóstico	36
2.3. Etiologia e Fisiopatologia.....	37
2.4. Tratamento Farmacológico	38
3. Trixeo Aerosphere® (Formoterol + Brometo de Glicopirrônio + Budesonida).....	39
3.1. Generalidades.....	39
3.2. Propriedades Farmacocinéticas	40
3.3. Propriedades Farmacodinâmicas	41
3.4. Estudos de eficácia clínica e segurança	43
3.4.1. Ensaio ETHOS	43
3.4.2. Ensaio KRONOS	44
3.5. Perfil de segurança	45
4. Conclusão.....	46
Conclusão global.....	49
Bibliografia.....	50
Anexos	63

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Figura 1 – Estrutura química da Cariprazina	25
Figura 2 – Cariprazina e os seus principais metabolitos ativos	26
Figura 3 – Farmacodinâmica da Cariprazina	27
Figura 4 – Incidência dos efeitos adversos associados à Cariprazina.....	31
Figura 5 – Bronquite Crónica e Enfisema Pulmonar.....	35
Figura 6 – Estruturas químicas do Formoterol, Brometo de Glicopirrónio e Budesonida	39
Figura 7 – Inalador Trixeo Aerosphere®	40
Figura 8 – Incidência cumulativa de exacerbações moderadas ou graves da DPOC ao longo do estudo.....	44
Figura 9 – AUC ₀₋₄ VEF1 ao longo das 24 semanas	45
Figura 10 – Mudança em relação à linha de base do VEF1 pré-dose matinal ao longo de 24 semanas	45
Tabela 1 – Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio na FA	2
Tabela 2 – Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio no CHEDV	11
Tabela 3 – Variação desde o início do estudo até à semana 6 na pontuação total da escala PANSS	29
Tabela 4 – Resumo dos resultados obtidos no estudo RGH-188-005	30
Anexo I – Apresentação em formato PowerPoint no âmbito de uma formação interna sobre “Terapêutica inalatória e DPOC”	63

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-HT	- 5-Hidroxitriptamina
AAT	- Alfa-1 Antitripsina
AIM	- Autorização de Introdução no Mercado
AGCC	- Ácidos Gordos de Cadeia Curta
ALT	- Alanina Aminotransferase
APG	- Antipsicóticos de 1ª Geração
ASG	- Antipsicóticos de 2ª Geração
ATP	- <i>Adenosine Triphosphate</i> (Adenosina Trifosfato)
AUC	- Área sob a Curva
AUE	- Autorização de Utilização Excepcional
AVC	- Acidente Vascular Cerebral
BCG	- Bacilo de Calmette-Guérin
CA	- Conselho de Administração
cAMP	- <i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i> (Adenosina Monofosfato Cíclico)
CAT	- <i>COPD Assessment Test</i> (Teste de Avaliação da DPOC)
CFLH	- Câmara de Fluxo Laminar Horizontal
CFT	- Comissão de Farmácia e Terapêutica
CGI-S	- <i>Clinical Global Impressions-Severity</i>
CHEDV	- Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga
C_{max}	- Pico de Concentração Máxima
CTGF	- <i>Connective Tissue Growth Factor</i> (Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo)
CVF	- Capacidade Vital Forçada
CYP	- Citocromo P450
DCAR	- Desmetil Cariprazina
DCI	- Denominação Comum Internacional
DDCAR	- Didesmetil Cariprazina
DPOC	- Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EAU	- <i>European Association of Urology</i> (Associação Europeia de Urologia)
EMA	- <i>European Medicine Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos)
ESMO	- <i>European Society for Medical Oncology</i> (Sociedade Europeia de Oncologia Médica)
FAO	- <i>Food and Agriculture Organization</i> (Organização para a Alimentação e Agricultura)
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i>
FSNS	- <i>Factor Score for Negative Symptoms</i>
GABA	- Ácido Gama-Aminobutírico
GAD67	- <i>Glutamate Decarboxylase 67</i> (Glutamato Descarboxilase 67)
GAG	- Glicosaminoglicano

GAT1 - *GABA Transporter 1* (Transportador de Membrana GABA 1)

GPCR - *G Protein-Coupled Receptor* (Recetor Acoplado à Proteína G)

HCAR - Hidroxi Cariprazina

HDCAR - Hidroxi Desmetil Cariprazina

HDDCAR - Hidroxi Didesmetil Cariprazina

HSJM - Hospital Distrital de São João da Madeira

HSM - Hospital São Miguel

HSS - Hospital de São Sebastião

ICS - *Inhaled Corticosteroid* (Corticosteroide Inalado)

INF-gama - Interferão-Gama

LABA - *Long-Acting Beta Agonist* (Agonistas Beta-2 de Longa Duração)

LAMA - *Long-Acting Muscarinic Antagonist* (Antimuscarínicos de Longa Duração)

LSD - *Lysergic Acid Diethylamide* (Dietilamida do Ácido Lisérgico)

MATE - *Multidrug and Toxin Extrusion* (Transportador de Extrusão de Múltiplos Fármacos e Toxinas)

MHC II - *Major Histocompatibility Complex Class II* (Complexo de Histocompatibilidade de Classe II)

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

mRNA - *Messenger Ribonucleic Acid* (Ácido Ribonucleico Mensageiro)

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NMDA - N-Metil-D-Aspartato

OCT2 - *Organic Cation Transporter 2* (Transportador de Cátions Orgânicos 2)

PANSS - *Positive and Negative Syndrome Scale*

PDE4 - *Phosphodiesterase-4* (Fosfodiesterase-4)

PET - *Positron Emission Tomography* (Tomografia por Emissão de Positrões)

PFE - Preparação Farmacêutica Estéril

PKA - *Protein Kinase A* (Proteína Cinase A)

PSP - *Personal and Social Performance Scale*

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SABA - *Short-Acting Beta-Agonist* (Agonistas Beta-2 de Curta Duração)

SAMA - *Short-Acting Muscarinic Antagonist* (Antimuscarínicos de Curta Duração)

SERT - *Serotonin Transporter* (Transportador de Serotonina)

SF - Serviços Farmacêuticos

SNC - Sistema Nervoso Central

SRE - Sistema Reticuloendotelial

TGF-beta - *Transforming Growth Factor Beta* (Fator de Transformação do Crescimento Beta)

T_{max} - Tempo no qual a concentração máxima é atingida

TNF-alfa - *Tumor necrosis factor alpha* (Fator de Necrose Tumoral Alfa)

VdI - Variação desde o início do estudo

VEF1 - Volume expiratório forçado no primeiro segundo

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária, referente a este relatório, decorreu na Farmácia de Anta (FA), localizada na União das Freguesias de Anta e Guetim, durante um intervalo de 4 meses, dividido por um primeiro período de fevereiro de 2023 a abril de 2023 e um segundo no mês de julho de 2023.

A União das Freguesias de Anta e Guetim é uma freguesia portuguesa do município de Espinho, com 7,97 km² de área e 11376 habitantes, dos quais 3182, cerca de 28% da população, têm idade igual ou superior a 65 anos, sendo a maioria dos utentes desta farmácia pertencentes a esta faixa etária.

A FA está localizada numa zona predominantemente habitacional, mas com acesso próximo a serviços de saúde, a exemplo da Unidade de Saúde Familiar de Anta e do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, EPE, para além de ser um ponto de passagem diário de quem se desloca dentro do concelho de Espinho. Tendo em conta o perfil do público maioritário da farmácia, é possível afirmar que a maioria dos atendimentos são de dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) de uso crónico.

Esta farmácia encontra-se aberta de segunda a sábado das 9h às 21h, encontrando-se fechada aos domingos e feriados nacionais. Cerca de 3 vezes por mês, encontra-se aberta até às 24h, por estar incluída no regime de Farmácias de Serviço do Concelho de Espinho.

Durante o meu estágio, a equipa era composta pela proprietária e diretora técnica, Dra. Maria de Lurdes Lopes, para além das farmacêuticas, Dra. Maria José Rodrigues (monitora de estágio) e Dra. Ana Paula Sá, as técnicas de farmácia Tatiana Pereira e Salomé Ferreira e os técnicos auxiliares António Henriques e Armando Lopes.

Na FA são utilizados como sistemas informáticos, o Sifarma®2000 e o Sifarma® Módulo de Atendimento (MA), *softwares* criados e desenvolvidos pela Glintt®.

Na FA são também disponibilizados vários outros serviços, como a medição da pressão arterial e a medição de parâmetros bioquímicos, incluindo a determinação de colesterol total, triglicéridos e glicémia.

A zona de atendimento ao público é um espaço amplo, composto por 4 balcões de atendimento. Atrás dos mesmos, encontram-se expostos os Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), suplementos nutricionais e produtos cosméticos, para além de uma zona lateral, de gavetas deslizantes, onde se encontram os Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) de marca, organizados por forma farmacêutica. Nas gavetas dos balcões de atendimento, pode-se ainda encontrar os produtos de alta rotatividade como o paracetamol. No que diz respeito à área de acesso reservado, existe ainda uma zona de armazenamento, gestão e receção de encomendas, um laboratório, um gabinete para atendimento personalizado e um escritório.

2- Cronograma de Atividades e sua explicação

O estágio na FA iniciou-se com uma breve apresentação do respetivo espaço físico e equipa presente. A tabela 1, abaixo apresentada, demonstra, resumidamente, as atividades desenvolvidas ao longo do estágio.

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio na FA.

Atividades	fevereiro	março	abril	julho
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓
Armazenamento e reposição de <i>stocks</i>	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade e de <i>stocks</i>	✓	✓	✓	✓
Gestão de reservas		✓	✓	✓
Preparação Antibióticos		✓	✓	✓
Gestão e regularização de devoluções		✓	✓	✓
Recolha Valormed			✓	✓
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos		✓	✓	✓
Conferência de receituário			✓	
Observação de atendimento	✓			
Atendimento supervisionado	✓			
Atendimento autónomo		✓	✓	✓
Desenvolvimento de atividades (Parte 1)		✓	✓	✓
Desenvolvimento do tema 1 (Parte 2)			✓	✓
Desenvolvimento do tema 2 (Parte 2)				✓

Inicialmente, de forma a introduzir o sistema operativo implementado na farmácia e respetiva organização e disposição dos vários produtos existentes na mesma, comecei por desempenhar funções essencialmente relacionadas com *backoffice*, incluindo a receção e conferência de encomendas, sendo que para esta tarefa ser realizada com êxito, era imperativo garantir que os preços e prazos de validade dos diversos produtos coincidissem com os apresentados no sistema.

A execução das tarefas de armazenamento e reposição de *stocks*, assim como o controlo de prazos de validade e de *stocks*, foram bastante úteis, numa fase inicial, no sentido em que me permitiu familiarizar com a ampla gama de produtos existentes na farmácia, bem como os seus locais de armazenamento e exposição. Durante este processo, fui instruído a organizar os produtos seguindo uma ordenação alfabética e segundo o método FEFO, «*First Expired, First Out*», de forma a disponibilizar primeiro para venda os produtos com data de validade inferior. Quando apropriado, produtos com um prazo de validade curto ou com pouca rotatividade eram devolvidos ao respetivo fornecedor, sempre acompanhados de uma nota de devolução.

Relativamente aos atendimentos ao público, este foi um processo que ocorreu de forma gradual, começando, inicialmente, apenas pela observação de atendimentos realizados por farmacêuticos da equipa. Numa fase intermédia, comecei a realizar alguns atendimentos de forma supervisionada, essencialmente, atendimentos não tão complexos, que exigiam apenas a dispensa de MSRM mediante apresentação de receitas eletrónicas. Com o avançar do estágio e o acumular de experiência, consegui alcançar a autonomia no atendimento, nunca prescindindo do auxílio da restante equipa em caso de dúvida, de forma a assegurar o melhor aconselhamento possível ao utente.

Paralelamente e igualmente após observação de outros farmacêuticos, comecei também a realizar medições de pressão arterial, bem como de parâmetros bioquímicos, a exemplo do colesterol total, triglicerídeos e glicémia.

Outra tarefa que tive a oportunidade de realizar foi a preparação de antibióticos, sempre que solicitado pelo utente.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: A problemática do consumo de antitússicos com codeína para fins recreativos

No final do meu segundo mês de estágio, durante um atendimento ao balcão, surgiu-me um utente de nacionalidade francesa na tentativa de adquirir a solução oral Toseína®, 2 mg/mL (250mL), sem, no entanto apresentar prescrição médica necessária para a dispensa da mesma. Isto chamou imediatamente a minha atenção, especialmente devido às notícias difundidas por diversos meios de comunicação em Portugal sobre a compra abusiva de xaropes para a tosse, contendo codeína, para fins recreativos. Quando questionado acerca da posse de receita médica, o utente afirmou-me que no passado já havia adquirido este xarope, por várias ocasiões e nunca lhe tinha sido exigido a apresentação de receita médica.

Após consulta de um dos farmacêuticos da equipa, a dispensa não foi considerada segura e fui orientado para o aconselhamento de medicação não sujeita a receita médica para a mesma indicação da Toseína® (tosse irritativa não produtiva), a exemplo do Bisoltussin® Tosse Seca ou recomendar o utente a consultar um médico em Portugal, a fim de confirmar o seu diagnóstico e assim obter uma prescrição médica.

A solução oral Toseína®, que inclui na sua composição codeína, sob a forma de fosfato de codeína hemi-hidratado (sal hidrossolúvel da codeína), atua como analgésico e antitússico de ação central e está indicado no tratamento sintomático da tosse irritativa não produtiva, sendo a dose habitual recomendada de 5 a 10 ml durante intervalos de 4 a 6 horas ^[1].

A 3-metil-morfina, mais conhecida como Codeína, é um alcaloide fenantreno, que podemos encontrar na papoila-dormideira (*Papaver somniferum*), uma planta pertencente à família *Papaveraceae*. A partir do ópio extraído dessa planta, podem ser obtidas várias substâncias opiáceas, entre elas a morfina e a codeína ^{[2] [3]}.

A codeína é amplamente reconhecida como um dos opióides de maior prevalência e consumo global, sendo predominantemente utilizada pelas suas propriedades analgésicas, antitússicas e antidiarreicas. Embora geralmente visto como um opióide “fraco”, é relevante destacar que a codeína pode ser suscetível à utilização indevida, resultando, nestes casos, em possíveis casos de dependência, tanto física como psicológica. Para além disso, a elevada variabilidade farmacogenética no seu metabolismo complica também significativamente a sua utilização segura e eficaz ^{[2] [4]}.

A crescente popularidade, especialmente entre os jovens, da bebida conhecida como “Purple Drank”, que mistura codeína, anti-histamínicos como a prometazina e refrigerantes, emerge como uma tendência alarmante observada em muitas partes do mundo ^[5].

A codeína, tal como os outros opióides, exerce a sua ação a nível celular, estabelecendo ligações específicas e reversíveis com recetores opióides, amplamente distribuídos no sistema nervoso central (SNC), especialmente com o recetor μ . Estes recetores desempenham um papel fundamental na transmissão da dor por todo o corpo e estão acoplados à proteína G (GPCRs), que quando ativada desencadeia uma cascata de sinalização intracelular: diminuição do cAMP intracelular, hiperpolarização celular e consequente diminuição

da libertação de neurotransmissores. Esta cascata é essencial para os efeitos dos opióides no organismo ^[6] ^[7].

A codeína e os seus sais são absorvidos no trato gastrointestinal, sendo que o pico plasmático é atingido em aproximadamente 1 hora.

A codeína é metabolizada no fígado, seguindo 3 possíveis vias:

- Glucuronoconjugação, a principal via, cerca de 80%, resultando na formação de Codeína-6-glucuronídeo (metabolito inativo e com fraca afinidade para os recetores opióides);

- N-desmetilação, formando-se Norcodeína (metabolito inativo e com fraca afinidade para os recetores opióides);

- O-desmetilação mediada pela CYP2D6, obtendo-se Morfina que, posteriormente, é metabolizada em Morfina-3-glicuronídeo, Morfina-6-glicuronídeo e Normorfina (metabolitos ativos e com elevada afinidade para os recetores opióides);

A codeína e os seus metabolitos são excretados quase exclusivamente pela urina, principalmente conjugados com o ácido glicurónico, resultando essencialmente na excreção de formas inativas ^[2] ^[3] ^[8].

A codeína pode causar diversos efeitos adversos, como depressão respiratória, náuseas, vômitos, enjoos, obnubilação, disforia, obstipação, aumento da pressão no trato biliar, retenção urinária e hipotensão ^[9].

É portanto, imperativo desconstruir a falsa concepção de que a codeína é um “fraco” opióide.

Além disso, é de suma importância salientar que o uso recreativo da codeína tem emergido como uma séria preocupação de saúde pública a nível global, sendo portanto responsabilidade do farmacêutico identificar potenciais casos de utilização inadequada desta substância e alertar o utente para o risco de desenvolvimento de dependência ao fármaco, fornecendo-lhe informações sobre os possíveis efeitos adversos e danos resultantes da toxicidade associada ao abuso da codeína.

Atividade 2: O uso de probióticos associado ao tratamento com antibióticos

Durante o meu período de estágio na FA, foram inúmeros os casos de utentes que relataram episódios de diarreia posteriores à toma de antibióticos e tendo em conta, que durante a primeira fase de atendimento supervisionado, tinha-me sido recomendado o aconselhamento de probióticos a utentes que se apresentassem na farmácia com prescrições médicas de antibióticos, especialmente àqueles com histórico prévio de distúrbios gastrointestinais associados à toma dos mesmos, decidi aprofundar o meu conhecimento nesta temática.

Ao longo dos últimos anos, tem sido observado um crescimento significativo na procura por probióticos, resultante dos progressos nas investigações científicas que têm demonstrado os múltiplos benefícios do uso dos mesmos para a saúde.

Conforme estabelecido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em cooperação com a Organização para a Alimentação e Agricultura (FAO), os probióticos são “microrganismos vivos que, quando consumidos em quantidades adequadas, conferem um efeito benéfico à saúde do hospedeiro” ^[10].

Estes estão naturalmente presentes em diversos alimentos, mas também podem ser encontrados nas farmácias em medicamentos ou suplementos alimentares, sendo que os microrganismos mais comumente usados como probióticos são bactérias do género *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* e mais recentemente a levedura *Saccharomyces boulardii*, que normalmente não é encontrada no trato intestinal humano e tem ganho relevância devido à sua resistência a antibióticos e capacidade de crescer à temperatura corporal normal ^{[10] [11]}.

O UL-250®, que contém esta levedura como substância ativa, é neste momento um dos probióticos de eleição tanto no tratamento sintomático da diarreia aguda como na prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos ^[12].

Qualquer antibiótico pode causar diarreia, no entanto antibióticos de largo espectro que têm como alvo primordial organismos anaeróbios e são menos absorvidos, como é o caso da amoxicilina associada a ácido clavulânico, da clindamicina e de cefalosporinas de 3ª geração, a exemplo da cefixima e ceftriaxona, estão mais frequentemente associados a este distúrbio intestinal ^[13].

Como medida não farmacológica deve também ser aconselhada a ingestão abundante de líquidos, de forma a compensar a perda de líquidos, associada aos episódios de diarreia ^[14].

O intestino humano representa um ecossistema complexo, onde a microbiota, os nutrientes e as células hospedeiras interagem de forma extensa, sendo que esse processo desempenha um papel crucial na manutenção da homeostase intestinal ^[11]. A manutenção do estado de saúde de um indivíduo é bastante influenciada pela sua microbiota intestinal, que diz respeito ao conjunto de microrganismos que colonizam o intestino, em grande parte não patogénicos. Aliás, a sua presença é indispensável, pois auxiliam em processos fisiológicos e nutricionais essenciais, para além de contribuírem para a prevenção da colonização por parte de microrganismos patogénicos que poderão causar doença ^{[15] [16]}.

Uma das possíveis razões para a perturbação da microbiota saudável inclui o tratamento de curto ou longo prazo com antibióticos ^[15]. A diarreia ocorre devido à perturbação da microbiota intestinal, diminuição

das concentrações intestinais de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), acumulação de hidratos de carbono no lúmen e ácidos biliares primários no cólon e alteração da absorção de água ^[13].

Os probióticos possuem a capacidade de otimizar o equilíbrio da microbiota intestinal, uma vez que são capazes de modular a sua composição, de inibir o crescimento de agentes patogénicos, de alterar o metabolismo dos nutrientes no intestino, com maior destaque para a redução dos níveis de ácidos gordos de cadeia curta (AGCC), de regular de forma direta a secreção e absorção de eletrólitos, uma vez que a deficiência na absorção e secreção ativa destes pelo epitélio intestinal pode resultar em diarreia aquosa, de aumentar as concentrações de ácidos biliares secundários, de restaurar a função da barreira intestinal e de modular as respostas imunológicas intestinais, através da inibição das vias pró-inflamatórias ativadas pelos antibióticos ^{[11] [17]}.

Esta pesquisa contribuiu substancialmente para o aprofundamento do meu conhecimento acerca dos inúmeros benefícios dos probióticos na promoção da saúde intestinal e do bem-estar geral, uma vez que estes demonstram ter um impacto valioso na prevenção e tratamento de diversas doenças de interesse clínico, em especial da diarreia associada ao uso de antibióticos. No entanto, subsiste uma incerteza quanto ao momento ideal para administração dos mesmos, uma vez que esse aspeto ainda carece de uma definição precisa na literatura científica.

Em virtude da prescrição de antibióticos ser uma necessidade incontestável na prática médica atual, é de extrema importância e responsabilidade ética e profissional do farmacêutico alertar e instruir os utentes para o uso seguro dos antibióticos e o impacto que estes exercem na microbiota intestinal.

Atividade 3: Interação farmacológica moderada entre Hidroxizina e Trazodona

Esta atividade surgiu na sequência de um atendimento na FA, onde um utente me apresentou uma receita médica eletrônica, com diferentes medicamentos, que incluíam entre outros fármacos, Trazodona 150 mg e Hidroxizina 25 mg. Ao avançar para a fase de pagamento, o Sifarma® emitiu um alerta para uma interação farmacológica entre as duas substâncias ativas.

A Trazodona é um fármaco utilizado no tratamento da perturbação depressiva major, mais conhecida simplesmente como depressão, podendo estar associada ou não a ansiedade ^[18].

Esta exerce a sua função antidepressiva através da inibição da recaptação da serotonina, por meio da inibição do transportador de serotonina (SERT), para além de bloquear os recetores de histamina H₁ e os recetores alfa-1-adrenérgicos. Diversos estudos têm também evidenciado a capacidade de exercer ação antagonista nos recetores de serotonina, particularmente nos recetores de serotonina do tipo 2 (5-HT₂), resultando na inibição da captação de serotonina ^[19] ^[20].

Desta forma, a Trazodona consegue diminuir os níveis dos neurotransmissores associados a efeitos excitatórios, como é o caso da serotonina, noradrenalina, dopamina, acetilcolina e histamina ^[18].

Acredita-se que o mecanismo de ação da Trazodona decorre, possivelmente, da associação da depressão com uma diminuição do limiar de percepção de situações desagradáveis, sendo que este fármaco atua no sentido de normalizar esse limiar ^[21].

A Hidroxizina é um fármaco utilizado no tratamento sintomático da ansiedade e do prurido associado a reações alérgicas ^[22].

Esta é reconhecida pelas suas propriedades anti-histamínicas, uma vez que demonstra ser um forte agonista inverso dos recetores de histamina H₁, que desempenham um papel crucial na mediação tanto da hipersensibilidade quanto das respostas alérgicas ^[23]. Agonistas inversos possuem afinidade para os mesmos recetores que os agonistas, mas desencadeiam uma resposta farmacológica oposta à provocada pelos agonistas ^[24].

Quando o organismo é exposto a um alérgénio, verifica-se a ativação de mastócitos e basófilos, que, por sua vez, promovem a libertação de histamina e outros mediadores inflamatórios. A histamina liga-se aos recetores H₁, induzindo a sua ativação, o que resulta na libertação de citocinas pró-inflamatórias, que vão desencadear reações alérgicas, a exemplo do prurido ^[23] ^[25].

A Hidroxizina não possui propriedades depressoras corticais, no entanto, a sua ação pode ser explicada pela supressão da atividade em regiões específicas da zona subcortical do SNC ^[22].

Tanto a Hidroxizina como a Trazodona possuem a capacidade de bloquear os canais de potássio do gene humano relacionado ao *ether-a-go-go* (hERG), cruciais para a repolarização dos potenciais de ação cardíacos ^[26] ^[27]. Este bloqueio está associado a um potencial risco de prolongamento do intervalo QT, o que pode aumentar a probabilidade da ocorrência de arritmias ventriculares, incluindo *Torsades de Pointes*, e de perturbações na atividade elétrica do coração, levando a anomalias no ritmo cardíaco e, em situações extremas, paragem cardíaca ^[28].

A utilização de ambos os fármacos não é recomendada em indivíduos com fatores de predisposição para prolongamento do intervalo QT, doenças cardíacas ou desequilíbrios eletrolíticos, a exemplo da hipocalcemia e hipomagnesémia [29].

De forma a recolher mais informação acerca da interação entre as 2 substâncias ativas, recorri ao *site* Drugs.com e utilizei a ferramenta '*Interaction checker*', que permite avaliar possíveis interações do tipo medicamento/medicamento ou do tipo medicamento/alimento.

Foi então detetada uma interação moderada, uma vez que, a coadministração de dois fármacos que possuem o potencial de prolongar o intervalo QT deve geralmente ser evitada, recomendando-se, portanto, cautela e monitorização clínica, caso o uso simultâneo desses medicamentos seja considerado necessário [29].

Ainda assim, é importante notar que o utente já havia sido informado pelo médico sobre essa interação e estava consciente de que os benefícios da administração conjunta dos dois fármacos superavam os riscos envolvidos.

É, no entanto, responsabilidade do farmacêutico aconselhar os utentes a consultar imediatamente um médico caso apresentem sintomas que possam indicar a ocorrência de anomalias cardíacas, como tonturas, palpitações, síncope, ritmo cardíaco irregular ou falta de ar [29].

Adicionalmente, é recomendável que os utentes sejam aconselhados a evitar o consumo de álcool, uma vez que este pode potencializar alguns dos efeitos farmacológicos destes fármacos no SNC [29].

O farmacêutico desempenha um papel fundamental na deteção de possíveis interações medicamentosas e no caso do benefício clínico superar o risco e não ser necessária a alteração da prescrição médica, aconselhar o utente a permanecer vigilante em relação a possíveis sinais de alerta, de modo a prevenir episódios clinicamente adversos.

SECÇÃO B – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do estágio curricular

O Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E. (CHEDV), com sede em Santa Maria da Feira, agrupa o Hospital de São Sebastião, E.P.E. (HSS), em Santa Maria da Feira, o Hospital Distrital de São João da Madeira (HSJM) e o Hospital São Miguel (HSM), em Oliveira de Azeméis. O CHEDV está encarregado da prestação de cuidados de saúde a uma população de aproximadamente 330000 habitantes, distribuídos pelos concelhos de Santa Maria da Feira, Arouca, Castelo de Paiva, Oliveira de Azeméis, Ovar, São João da Madeira, e Vale de Cambra.

A componente hospitalar do estágio curricular foi realizada nos Serviços Farmacêuticos (SF) do Hospital de São Sebastião - Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga, E.P.E., durante um período de 8 semanas, entre maio de 2023 e junho de 2023, com um horário de 35 horas semanais.

Os SF são assegurados por uma equipa multidisciplinar de profissionais, liderada pela Diretora de Serviço, Dr.^a Márcia Loureiro, que me acompanhou durante todo o estágio. A equipa é ainda composta por diversos farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TDT), assistentes técnicos (AT) e assistentes operacionais (AO).

Os SF estão em funcionamento entre as 9h e as 17h, durante os dias úteis, sendo que das 17h às 24h, a equipa é composta apenas um farmacêutico e um TDT, responsáveis por garantir a execução das tarefas que transitam do funcionamento normal. Das 24h até às 9h, é destacado um farmacêutico de prevenção, que deve permanecer contactável para assegurar medicação de urgência. Ao fim de semana, as funções essenciais são desempenhadas por um farmacêutico de serviço e um TDT.

As responsabilidades dos SF são variadas e incluem, entre outras, a seleção, aquisição, manipulação, armazenamento e distribuição de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, assegurar a qualidade, segurança e eficácia da terapêutica aplicada aos pacientes, participação em ensaios clínicos e integração de comissões técnicas de avaliação de medicamentos, como é o caso da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT).

No que diz respeito ao suporte informático, os SF utilizam o sistema de Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF), que possibilita a gestão do perfil farmacoterapêutico de cada paciente, validação de prescrições médicas, gestão de *stocks* de medicamentos e outros produtos farmacêuticos, transferências entre armazéns, realização de encomendas, criação e envio automático do concurso a fornecedores e gestão dos diferentes centros de custo.

Adicionalmente, utilizam ainda uma plataforma que fornece uma perspetiva abrangente e unificada de todos os dados clínicos relacionados com os utentes, desde a sua admissão no hospital, denominada Medtrix EPR®.

Através do programa Prepare®, os neonatologistas prescrevem as dietas dos recém-nascidos e enviam-nas aos SF, que ficam encarregues de validar as mesmas e realizar os cálculos e a preparação das bolsas de nutrição parentérica.

2- Cronograma e sua explicação

Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio no CHEDV.

Atividades	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8	Semana 9
Ambulatório			✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Validação farmacêutica	✓	✓	✓	✓			✓	✓	
Distribuição em Dose Unitária							✓		
Oncologia	✓	✓							
Ensaio Clínicos		✓		✓					
Estupefacientes e Psicotrópicos	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Hemoderivados	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Medicamentos de Importação - AUEs									✓
Produção estéril				✓				✓	
Manipulação não estéril					✓				
Reembalagem de medicamentos					✓	✓			✓
Desenvolvimento de atividades (Parte 1)						✓	✓	✓	✓

Durante o meu estágio no HSS, tive a oportunidade de percorrer as várias unidades dos SF e experienciar as diversas funções e responsabilidades dos farmacêuticos encarregados por essas mesmas secções.

A primeira unidade dos SF que tive a oportunidade de experienciar foi o Hospital de Dia de Oncologia, onde desempenhei um papel ativo no processo de armazenamento dos medicamentos, na conferência de autorizações de tratamentos quimioterápicos sujeitos a aprovação da CFT, na análise e dispensa dos medicamentos ao serviço clínico e no registo informático das saídas e devoluções (devidamente contabilizadas e verificadas acerca do seu estado de conservação) dos mesmos.

Ao longo do estágio, pude observar, por diversas ocasiões, a validação farmacêutica de prescrições médicas, tarefa realizada pelos farmacêuticos designados para essa função, após uma análise minuciosa de todos os medicamentos prescritos pelos médicos, valendo-se de recursos de apoio científico.

Na secção de Ensaio Clínicos, colaborei nos processos de conferência de encomendas, registo de lotes e prazos de validade, na otimização do circuito experimental, na monitorização da temperatura através do Data Logger e no registo de eventuais não conformidades encontradas.

A partir da 3ª semana e até ao fim do estágio, pude acompanhar a distribuição em regime de Ambulatório, um processo que decorreu de forma gradual, começando, inicialmente, apenas pela observação e auxílio do farmacêutico responsável, até atingir, mais tarde, uma autonomia supervisionada. Nesta unidade, auxiliei nos processos de análise, validação, registo informático e dispensa de medicação aos doentes externos e, no caso de novos doentes, na realização da consulta farmacêutica, que visa informar os pacientes

de como devem proceder ao uso adequado e conservação do medicamento, bem como esclarecer eventuais dúvidas que possam ter acerca do tratamento.

Um processo transversal a todo o período do estágio foi a dispensa de Estupefacientes e Hemoderivados, medicamentos sujeitos a uma distribuição especial da responsabilidade do farmacêutico e concretizada mediante requisições em folha autocopiativa, sendo imperativo o registo de dispensa dos mesmos, o qual deve contemplar o serviço clínico requerente, o nome do medicamento e o respetivo laboratório fornecedor, a quantidade, o lote e o número de certificação do INFARMED.

No protocolo de reembalagem, incube ao farmacêutico realizar o pré-registo das diversas informações pertinentes ao medicamento, tais como a sua denominação comum internacional (DCI), o laboratório fornecedor, a dosagem, a forma farmacêutica, a quantidade de unidades a serem reembaladas, o novo lote e a data de validade. Após a efetuação da reembalagem pelo AO, é da responsabilidade do farmacêutico libertar o lote, após assegurar a conformidade com as especificações estipuladas.

No que concerne à produção de preparações estéreis foi-me concedida a oportunidade de acompanhar ativamente todo o processo envolvendo a preparação de bolsas de nutrição parentérica, em câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH), essencialmente destinadas ao serviço de neonatologia.

Relativamente à manipulação não estéril, estive envolvido no processo de preparação de uma solução oral de Citrato de Cafeína 1% (10mg/ml).

Na última semana de estágio, a Dra. Márcia Loureiro proporcionou-me uma perspetiva global acerca dos métodos e procedimentos relacionados com a aquisição de medicamentos e produtos farmacêuticos, bem como das funções das diversas Comissões Técnicas e Multidisciplinares hospitalares nas quais a participação farmacêutica está incorporada.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Preparação de bolsas de nutrição parentérica

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de colaborar na manipulação de preparações estéreis (PFE's), mais concretamente na preparação de diversas bolsas de nutrição parentérica, sendo que, no HSS, estas preparações são predominantemente destinadas ao serviço de neonatologia.

Na altura da minha primeira colaboração, fui então incentivado pela equipa a adquirir mais conhecimento acerca deste tipo de manipulação.

A nutrição parentérica baseia-se no aporte total ou parcial de macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono e lípidos) e micronutrientes (eletrólitos, oligoelementos e vitaminas) por via intravenosa, com a finalidade de preservar ou aprimorar o estado nutricional dos pacientes que apresentam incapacidade para assimilar a nutrição por via digestiva ^[30].

Existem, na indústria farmacêutica, bolsas de nutrição parentérica padronizadas pré-cheias, que podem não se mostrar adequadas para satisfazer as necessidades de pacientes com condições médicas que requerem um aporte nutricional específico, tornando-se por isso, imperativo recorrer à utilização de bolsas parentéricas de composição individualizada, preparadas sob prescrição médica e destinadas a atender às necessidades nutricionais de cada utente ^[31].

Essas misturas nutritivas são compostas por diversos constituintes, o que implica uma considerável probabilidade de ocorrerem interações químicas e físico-químicas entre os componentes, além de interações com a própria bolsa, oxigénio, luz e temperatura ^[30].

Estas interações podem culminar na formação de compostos indesejáveis, como precipitados decorrentes da interação de eletrólitos, conduzindo à possível obstrução do cateter venoso central, essencial para a administração da nutrição parentérica. Adicionalmente, podem também causar oclusões em vasos sanguíneos de pequena dimensão e danos em determinados órgãos. Em casos extremos, a acumulação desses precipitados, especialmente nos pulmões, pode levar a desfechos fatais ^[32].

Nesse sentido, fica evidente que a ordem de adição dos nutrientes desempenha um papel de extrema relevância para garantir a estabilidade.

Um das reações a evitar é a reação cálcio-fosfato, sendo, desta forma, essencial que a adição de cálcio e de fosfato inorgânico seja realizada de forma intercalada com a adição de outros nutrientes, a fim de evitar a precipitação de sais de fosfato insolúveis ^[33].

É responsabilidade do farmacêutico analisar e validar as prescrições médicas realizadas através do programa Prepare®, realizar os cálculos para a produção das formulações de acordo com o estabelecido, elaborar as fichas de produção das formulações e respetivos rótulos e aprovar o produto final para distribuição.

A realização de conferência dupla e cruzada, em todos os cálculos, medições e adições contribui significativamente para a redução da possibilidade de erros que possam comprometer a qualidade da preparação.

As bolsas de nutrição parentérica destinadas para o fim-de-semana são preparadas à sexta-feira, sendo que inicialmente são adicionados apenas os macronutrientes e caso contenha fração lipídica, esta é preparada separadamente. Aquando a administração, a equipa de enfermagem finaliza a preparação da bolsa.

Ao volume de cada bolsa é adicionado um volume de 50ml extra, de forma a diminuir os erros das perdas no sistema de administração, no entanto na última bolsa a preparar do dia, é considerado um volume extra de 70ml, uma vez que 20ml reservados para o controlo microbiológico, com 10ml destinados ao ambiente aeróbio e os outros 10ml ao ambiente anaeróbio, sendo os SF alertados de imediato em caso de resultado positivo.

A produção das bolsas de nutrição parentérica é realizada em câmara de fluxo laminar horizontal (CFLH), sendo obrigatório trocar a roupa por um uniforme limpo, utilizar bata estéril, touca e máscara descartável e um par de luvas estéreis isentas de pó.

A CFLH é desinfetada, com o auxílio de compressas estéreis, em tecido não tecido, embebidas em álcool isopropílico estéril a 70°, respeitando o fluxo de ar, dos locais de menor para maior contaminação, ou seja, de dentro para fora, por arrasto.

Podemos então concluir, que torna-se imperativo assegurar que a mistura nutritiva mantenha sua estabilidade desde o momento da preparação até à administração, sendo que isso só pode ser garantido quando o farmacêutico tem pleno conhecimento de todos os fatores que podem influenciar a qualidade, segurança e eficácia da preparação.

Atividade 2: Uso *off-label* do Infliximab no tratamento da sarcoidose

Durante a quarta semana do meu estágio, surgiu uma prescrição de Infliximab para o tratamento da sarcoidose. Sendo considerada uma utilização *off-label* do Infliximab, este processo necessitou de passar por uma avaliação e aprovação prévia pela CFT e CA, antes de ser dispensado pelos SF.

O uso *off-label* de medicamentos é uma prática comum na terapêutica em diversos sistemas de saúde. Considera-se uso *off-label* de um medicamento quando este é usado para tratar uma doença ou condição médica para a qual não está aprovado ou à administração do medicamento de uma forma ou dose não autorizada ^[34].

A sarcoidose é uma doença granulomatosa multissistêmica, caracterizada pelo crescimento anormal de aglomerados de células inflamatórias, conhecidos como granulomas, provocando a inflamação dos órgãos afetados, podendo comprometer a sua funcionalidade. Estas acumulações podem-se desenvolver em diversas áreas do corpo, mais frequentemente nos pulmões, mas também nos gânglios linfáticos, olhos, pele, fígado, coração, cérebro e baço ^{[35] [36]}.

A apresentação clínica da sarcoidose varia dependendo do órgão afetado, podendo o doente apresentar de modo geral, tosse seca e persistente, dispneia, desconforto no peito, manifestações oculares e cutâneas, edemas, fadiga, perda de peso e sudorese noturna ^[35].

A causa da sarcoidose é ainda desconhecida, no entanto, alguns estudos relatam que esta doença pode ser desencadeada por um antígeno não identificado, que quando processado por macrófagos ativados, instiga uma resposta imune regulada por macrófagos e células T, resultando na libertação de citocinas, agentes quimiotáticos e espécies reativas de oxigénio. Além disso, outras pesquisas apontam para a possibilidade de a doença estar relacionada com ativação autoimune, suscetibilidade genética ou influências ambientais, a exemplo da exposição a inseticidas, herbicidas e bioaerossóis ^[35].

Tendo em conta os sintomas inespecíficos e a etiologia ainda desconhecida, o diagnóstico e deteção precoce representam um obstáculo significativo ^[35].

Muitos casos de sarcoidose, não requerem tratamento, estando a decisão de iniciar tratamento baseada no desenvolvimento de condições clínicas críticas e na deterioração significativa da qualidade de vida do paciente ^[36].

O doente em questão apresentava sarcoidose com atingimento pulmonar e neurológico, com falência terapêutica à corticoterapia sistémica (primeira linha) e ao metotrexato (segunda linha). De acordo com as *guidelines* da European Respiratory Society, a alternativa terapêutica, com base em mais evidências, para tratar a sarcoidose pulmonar refratária à terapêutica com corticoide e metotrexato é o Infliximab ^[37].

O Infliximab é um anticorpo monoclonal, concebido para reconhecer e ligar-se a um mensageiro químico no organismo, denominado fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa), formando um complexo estável que bloqueia a ligação desta citocina com o seu recetor. Essa interação resulta na neutralização do TNF-alfa, inibindo a sua ação após ser libertado por macrófagos pulmonares e outras células ^[38].

O TNF-alfa desempenha um papel crucial no processo inflamatório e é encontrado em concentrações elevadas em indivíduos com sarcoidose, desempenhando uma função ativa na regulação da inflamação

granulomatosa, ao participar na indução e manutenção dos granulomas. Ao bloquear o TNF-alfa, o Infliximab reduz a inflamação e outros sintomas. Os níveis de TNF-alfa parecem estar diretamente relacionados com a evolução da doença [38] [39].

Estudos revelaram que o Infliximab está associado a uma redução da atividade da doença, à interrupção da progressão da doença, a uma melhoria na qualidade de vida, a uma melhoria da capacidade vital forçada (CVF), que reflete o volume máximo de ar exalado com esforço máximo após inspiração completa e a uma redução do padrão reticulonodular [40] [41].

A estratégia terapêutica inclui uma dose de indução de 3mg/kg, seguida de doses de 5mg/kg nas semanas 0, 2, 6 e 12, com subsequente administração a cada 8 semanas, durante pelo menos 12 meses [37].

Entre os efeitos adversos mais notificados estão náuseas, dor abdominal, cefaleias, aumento da possibilidade de infecções e aumento das transaminases, com destaque para a alanina aminotransferase (ALT) [42].

Permanecem ainda algumas incertezas relativamente à possibilidade de recidivas após a interrupção do tratamento com Infliximab [37].

A utilização *off-label* de medicação requer uma análise minuciosa da relação benefício-risco, tendo sempre por base evidências científicas sólidas, estando, desta forma, sujeita à obtenção de aprovações e pareceres favoráveis das autoridades reguladoras específicas.

Tendo em conta que o processo de análise e validação de prescrições médicas constitui uma responsabilidade exclusiva da atividade farmacêutica, assume um caráter imperativo que o farmacêutico manifeste proficiência e discernimento ao identificar e compreender situações desta natureza, sendo sua incumbência garantir que todo o processo decorre em conformidade com os termos e condições previamente estabelecidos.

Atividade 3: Terapia intravesical com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) no tratamento do Carcinoma não invasivo urotelial da bexiga

Durante as 2 semanas passadas na secção de oncologia dos SF, presenciei por diversas ocasiões a dispensa de Bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para doentes diagnosticados com Carcinoma não invasivo urotelial da bexiga. Nesse sentido, foi-me sugerida a realização de uma pesquisa acerca desta abordagem terapêutica, de forma a aprofundar o meu conhecimento nesta área.

Existem diversos tipos de tumores que podem crescer na bexiga, sendo o mais comum o Carcinoma urotelial ou Carcinoma das células de transição (CCT), originado a partir do tecido que reveste o interior da bexiga e das restantes vias urinárias, que incluem o rim, ureter e parte da uretra ^[43] ^[44].

É relevante salientar que o tabagismo figura como o principal fator de risco relacionado com este tipo de neoplasia, a qual exhibe uma incidência significativamente maior no sexo masculino, posicionando-se como o sétimo tumor mais prevalente entre os homens e o décimo primeiro entre as mulheres. ^[43] ^[44].

O sintoma mais comum associado a este tipo de tumor é a hematúria, ou seja, presença de sangue na urina. Adicionalmente, os pacientes podem ainda experimentar outros sintomas urinários, como micção frequente, dificuldade em urinar e disúria (sensação de dor ou ardor durante a micção) ^[43] ^[45].

Os carcinomas da bexiga podem ser categorizados como não invasivos ou superficiais, quando atingem exclusivamente o revestimento interno da bexiga ou invasivos, quando se propagam para além do local onde começaram a crescer, sendo estes considerados mais complicados de tratar ^[46].

Os tumores não invasivos podem ser tratados somente por meio de intervenção cirúrgica, sendo, em alguns casos, necessário recorrer a terapias intravesicais de quimioterapia ou de imunoterapia com Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), de forma a reduzir a ocorrência de recidivas e a progressão tumoral ^[43].

O BCG foi inicialmente concebido como uma vacina que revolucionou o combate à tuberculose, preparada a partir da estirpe viva atenuada da bactéria que causa a tuberculose bovina, conhecida como *Mycobacterium bovis* ^[47].

No decorrer dos anos, foi possível observar uma menor incidência de diversos tipos de cancro em indivíduos que haviam sido previamente vacinados contra a tuberculose, o que motivou o início de inúmeros estudos empenhados em esclarecer o mecanismo subjacente à ação do BCG nas células tumorais uroteliais, sendo que neste momento, a Associação Europeia de Urologia (EAU) recomenda a sua utilização em carcinomas não invasivos da bexiga de alto risco e carcinomas *in situ* (CIS) e a possibilidade de utilização em tumores de risco intermédio. ^[48] ^[49].

A administração é realizada por instilação intravesical, requerendo que o paciente mantenha a solução na bexiga por aproximadamente 2 horas, sendo, desta forma, aconselhável esvaziar a bexiga antes da instilação e limitar a ingestão de líquidos nas 4 horas que antecedem o procedimento, bem como nas 2 horas subsequentes à instilação ^[50].

O mecanismo de ação do BCG não é ainda completamente compreendido, no entanto sabe-se que o BCG fixa-se à superfície celular após a instilação na bexiga, uma vez que é internalizado pelas células uroteliais tanto neoplásicas como saudáveis, por meio da mediação de fibronectinas, glicoproteínas da matriz

extracelular. Acredita-se que o mecanismo de ação da imunoterapia com BCG seja resultado de uma combinação entre o seu efeito direto nas células tumorais e a resposta imunológica do paciente à terapia ^[47] ^[51] ^[52].

A superfície das células normais da bexiga apresenta glicosaminoglicanos (GAGs) altamente sulfatados e hidrofílicos, carregando consigo cargas negativas e uma vez que a parede celular do BCG também está carregada negativamente, a captura do BCG pelas células epiteliais normais da bexiga vai ser realizada com menor intensidade, tornando-se assim menos sensíveis à resposta desencadeada por este. Este fenômeno desempenha um papel crucial na redução dos danos causados pelo BCG nas células epiteliais normais da bexiga ^[52].

A infecção das células uroteliais pelo BCG desencadeia uma resposta imunológica local, através da ativação do sistema reticuloendotelial (SRE) e orchestra uma complexa resposta inflamatória contra as células tumorais. Este processo envolve a participação de granulócitos, linfócitos T, células dendríticas e macrófagos, além da liberação de citocinas pró-inflamatórias ^[47].

A apresentação dos antígenos bacilares pelas células epiteliais ocorre por intermédio do complexo de histocompatibilidade de classe II (MHC II) e induz uma resposta celular T CD4+, que resulta na ativação de uma resposta inflamatória intensa, caracterizada pela liberação de múltiplas citocinas e pela formação de granulomas ^[53].

A liberação das citocinas, incluindo o INF-gama (Interferon-gama), IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa), desencadeia a atração de outras células e é responsável pela ativação das células citotóxicas T CD8+ e das células NK (*natural killer*), que vão desempenhar um papel crucial na indução da destruição das células tumorais ^[47] ^[52].

De acordo com as *guidelines* da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e a Associação Europeia de Urologia (EAU), estão recomendadas instilações de BCG em dose completa por 1-3 anos para pacientes diagnosticados com carcinomas de alto risco ^[49] ^[54].

Os efeitos secundários decorrentes do tratamento com BCG são observados com frequência, porém, na sua maioria, são de natureza leve e transitória, sendo os mais comuns desconforto geral, fadiga, febre, síndrome gripal, náuseas, cistite (inflamação da bexiga), micção frequente, disúria e hematúria ^[50] ^[55].

Desta forma, posso concluir que a utilização do BCG representou uma revolução no tratamento dos carcinomas uroteliais da bexiga, consolidando-se como uma terapia de destaque entre as opções disponíveis, tendo em consideração o benefício na redução da taxa de recidiva e progressão, no entanto sem nunca descurar os possíveis efeitos secundários tanto a nível local como sistémico ^[53].

O desenvolvimento desta atividade permitiu perceber a importância da biotecnologia microbiana nos tempos modernos, enfatizando a incessante necessidade de pesquisa e estudo das moléculas para o progresso contínuo na área da saúde.

Para além disso, é importante realçar o papel do farmacêutico na promoção do uso seguro e racional do medicamento, bem como no acompanhamento de todo o circuito do mesmo.

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – A Cariprazina como opção terapêutica no tratamento dos sintomas negativos associados à Esquizofrenia

1. Contextualização e objetivos do Tema de Desenvolvimento

Ao longo do meu estágio curricular em farmácia comunitária, deparei-me com uma dinâmica constante na dispensa de medicamentos destinados a condições do foro psiquiátrico, realidade essa que despertou a minha consciência e instigou uma reflexão profunda acerca da magnitude dos desafios relacionados à saúde mental, levando-me à constatação de que aproximadamente uma em cada oito pessoas em todo o mundo convive com algum tipo de desordem psiquiátrica ^[56].

Num desses episódios de interação com os pacientes, fui confrontado com a prescrição de Cariprazina, um fármaco enquadrado na classe dos antipsicóticos, que despertou a minha atenção não apenas pela sua relativa recenticidade, dado que obteve a sua Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em 2017 pela Agência Europeia do Medicamento (EMA), mas também pela sua aplicabilidade e relevância clínica inovadora no âmbito do controlo dos sintomas negativos associados à Esquizofrenia, promovendo o aprimoramento da qualidade de vida e autonomia dos indivíduos afetados ^[57].

Ao explorar o desafiador universo da Esquizofrenia, um transtorno psiquiátrico que afeta globalmente cerca de 24 milhões de pessoas, com 48 mil desses casos em Portugal, torna-se essencial dissecar a amplitude de seu complexo espectro de gravidade e variedade de manifestações, bem como os seus profundos impactos no bem-estar físico e mental ^[58] ^[59]. Nesse contexto, foi ainda relevante compreender os processos etiológicos e fisiopatológicos subjacentes, assim como os tratamentos farmacológicos disponíveis, onde a Cariprazina desempenha um papel fundamental.

Partindo da molécula da Cariprazina, foram delineados objetivos primordiais visando a análise da sua eficácia no controlo dos sintomas negativos associados à Esquizofrenia, a investigação minuciosa da sua segurança e tolerabilidade, bem como a compreensão mais aprofundada de seus complexos mecanismos farmacológicos e farmacocinéticos.

2. A Esquizofrenia

2.1. Generalidades

A Esquizofrenia é um transtorno psiquiátrico complexo e crónico, que tem impactos significativos no bem-estar físico e mental, uma vez que apresenta alterações profundas na cognição, experiência emocional e comportamental. A Esquizofrenia não se restringe apenas ao âmbito individual, mas também incide profundamente nas relações sociais, familiares e profissionais, impondo desafios complexos de interação e adaptabilidade àqueles que compõem o contexto do paciente ^[60].

Embora a etiologia exata da Esquizofrenia permaneça parcialmente desconhecida, pesquisas recentes apontam para uma combinação de fatores ambientais, genéticos e cerebrais, incluindo desequilíbrios neuroquímicos ^{[60] [61]}.

Esta patologia, que afeta cerca de 1% da população global, manifesta-se geralmente de forma mais precoce em indivíduos do sexo masculino comparativamente aos do sexo feminino. O surgimento desta patologia é tipicamente observado no final da adolescência ou início da idade adulta, sendo incomum o diagnóstico em crianças ou após os 45 anos de idade ^{[60] [61]}.

Os pacientes diagnosticados com Esquizofrenia enfrentam um risco substancialmente ampliado de mortalidade prematura, com uma probabilidade 2 a 3 vezes superior à da população em geral, frequentemente associada às altas taxas de condições médicas concomitantes, com destaque para doenças cardiovasculares, infecciosas e metabólicas ^[58].

2.2. Manifestações clínicas

Os primeiros episódios psicóticos, que desempenham um papel fundamental no diagnóstico desta patologia, dada a necessidade de reconhecer prontamente os sintomas da Esquizofrenia e procurar ajuda o mais cedo possível, geralmente ocorrem, como já mencionado anteriormente, na fase final da adolescência ou nos primórdios da idade adulta, sendo necessário que perdurem por pelo menos 6 meses para que o diagnóstico possa ser efetuado ^{[62] [63] [64]}.

No entanto, é frequente que estes surtos sejam precedidos por uma fase prodrômica, que pode prolongar-se por um período superior a 10 anos, durante a qual o paciente manifesta unicamente disfunções sociais e cognitivas, sem a ocorrência de surtos psicóticos. Não obstante, a manifestação inicial desta patologia pode dar-se de forma abrupta, desprovida de qualquer fase prodrômica e acometer indivíduos previamente tidos como saudáveis ^{[63] [65]}.

A Esquizofrenia manifesta-se clinicamente de forma notadamente heterogênea, evidenciando variações, tanto na tipologia quanto na gravidade dos sintomas ao longo do tempo, caracterizando-se por períodos de agravamento e outros de remissão dos mesmos, embora algumas das manifestações possam ser permanentes. Ainda assim, os sintomas característicos podem ser categorizados em três classes principais: sintomas positivos, negativos e cognitivos ^{[61] [65]}.

Começando por abordar os sintomas positivos, estes caracterizam-se pela presença de manifestações anómalas que geralmente surgem de forma aguda e tendem a ser eficazmente controladas com intervenção farmacológica. Estes abrangem distorções no pensamento, culminando em delírios (crenças fortes que se afastam da realidade e que parecem irracionais para observadores externos), alterações na percepção, dando origem a alucinações, onde a realidade é invadida por visões, sons, aromas, sabores ou sensações inexistentes, para além de comportamentos motores desordenados e atípicos e discursos desorganizados e incoerentes ^{[61] [66] [67]}.

Por outro lado, os sintomas negativos, que tendem a persistir a longo prazo, constituindo um desafio significativo no que toca ao seu controlo, mesmo com intervenções farmacológicas. Estes podem englobar apatia e falta de energia, retração nas interações sociais, carência de motivação, incapacidade de demonstrar

afeto e de desfrutar do prazer, conduzindo, desta forma, a um isolamento social gradual e a uma disfunção cognitiva com repercussões funcionais significativas ^{[62] [66] [68]}.

Por fim, os sintomas cognitivos, que se caracterizam também pela sua tendência crônica, além da sua marcante variabilidade entre indivíduos. Estes são concebidos como um amplo espectro de perturbações cognitivas, podendo incluir problemas de atenção, concentração, aprendizagem e memória ^{[62] [63]}.

2.3. Etiologia e Fisiopatologia

Conforme anteriormente mencionado, a etiologia exata da Esquizofrenia continua a ser, em grande parte, um enigma, não obstante investigações recentes apontarem para uma combinação de fatores ambientais, genéticos e cerebrais, com destaque para desequilíbrios neuroquímicos envolvendo vários neurotransmissores ^{[60] [61]}.

Os vínculos genéticos na Esquizofrenia são relevantes, refletindo um risco de cerca de 10% para parentes de primeiro grau e 3% para parentes de segundo grau. No entanto, quando ambos os pais compartilham a condição, esse risco aumenta substancialmente, atingindo índices de 40% ^[69].

A exposição a substâncias psicoativas, como tetrahydrocannabinol, anfetaminas e cocaína, bem como complicações durante a gravidez ou parto, contexto de segregação social urbana, stress social e existência de traumas de infância, parecem também emergir como fatores que contribuem para o desenvolvimento deste transtorno psiquiátrico, especialmente em indivíduos geneticamente predispostos ^{[63] [65]}.

Desde a descoberta do primeiro antipsicótico, a clorpromazina, que demonstrou eficácia no tratamento dos sintomas positivos da Esquizofrenia ao bloquear os receptores dopaminérgicos D2, além de evidências observadas em estudos *post-mortem* realizados em cérebros de indivíduos diagnosticados com Esquizofrenia, que a fisiopatologia desta doença permanece estreitamente associada a uma desregulação no sistema dopaminérgico ^{[70] [71]}.

Contudo, novas perspectivas têm sido propostas para aprimorar a teoria associada à Dopamina, considerando uma desregulação concomitante de outros neurotransmissores, como a Serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT), o Glutamato e o GABA ^[70].

2.3.1. A hipótese da Dopamina

A concepção original desta teoria apontava para uma hiperatividade generalizada na transmissão dopaminérgica como a causa subjacente da Esquizofrenia. Esta teoria assentava na comprovação de que o consumo de substâncias estimulantes, como a anfetamina, com a capacidade de intensificar a ação da dopamina, eram capazes de precipitar episódios psicóticos, enquanto o uso de antipsicóticos de primeira geração, como a clorpromazina, ao atuar como inibidores dos receptores dopaminérgicos, possuíam a capacidade de atenuar os sintomas positivos ^[72].

No entanto, evidências contraditórias desencadearam uma evolução na formulação desta hipótese, a exemplo da observação de níveis normais de metabolitos da dopamina no sangue e no líquido

cefalorraquidiano de pacientes com Esquizofrenia, juntamente com a eficácia antipsicótica da clozapina, apesar da sua afinidade limitada para recetores dopaminérgicos D2 [73].

Após novas descobertas, adotou-se a conceção de que os sintomas negativos e cognitivos da Esquizofrenia eram resultado de uma hipoestimulação dos recetores dopaminérgicos D1 no córtex pré-frontal, causada pela diminuição das projeções de dopamina na via mesocortical, enquanto os sintomas positivos estavam associados a uma hiperestimulação dos recetores dopaminérgicos D2 no núcleo accumbens, devido ao aumento das projeções dopaminérgicas na via mesolímbica [73] [74].

Paralelamente, também foi demonstrada, em estudos com modelos animais, a relevância dos recetores D3 como um potencial alvo terapêutico na Esquizofrenia, sustentada na evidência de que os antagonistas e os agonistas parciais altamente seletivos para os recetores D3, possuem a capacidade de melhorar significativamente os sintomas negativos e cognitivos [75] [76].

Atualmente, a teoria mais amplamente abraçada é conhecida como a hipótese da saliência aberrante, que sugere que o sistema dopaminérgico, em particular a neurotransmissão mesolímbica, desempenha um papel fundamental na regulação da nossa sensibilidade momentânea aos diversos estímulos externos ou internos. Este sistema influencia a nossa capacidade de tomar decisões e regula o nosso estado de vigília, assegurando que, em indivíduos sem problemas de saúde mental, diferentes estímulos desencadeiem respostas diversas, mas sempre ajustadas contextualmente.

No entanto, em pessoas que sofrem de Esquizofrenia, durante esse processo de sensibilização, evidencia-se uma hiperativação do sistema dopaminérgico, com potencial para desencadear episódios psicóticos agudos. Esta hiperatividade pode levar o cérebro a atribuir um valor exagerado a estímulos que normalmente seriam considerados insignificantes, interpretando-os como altamente significativos. Nesse sentido, os antipsicóticos atuam provocando um “amortecimento da saliência” [73] [77-79].

Esta teoria proporciona também uma explicação para o período de latência observado no efeito terapêutico dos antipsicóticos, bem como para o ressurgimento dos episódios psicóticos após a interrupção da terapia, para além de ajudar ainda a compreender a natureza progressiva e recorrente dos sintomas ao longo do tempo [72].

2.3.2. A hipótese da Serotonina (5-HT)

A hipótese que sugere a participação da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) na Esquizofrenia encontra respaldo em estudos observacionais que envolvem a dietilamida do ácido lisérgico (LSD), um composto alucinogénio que, ao interagir com os recetores serotoninérgicos, tem a capacidade de induzir psicoses, bem como os fármacos clozapina e risperidona, que ao atuarem como antagonistas da serotonina-dopamina, proporcionam efeitos antipsicóticos [72] [80].

Posteriormente, investigações adicionais suscitaram a possibilidade do stress estar associado à Esquizofrenia, possivelmente devido à libertação excessiva e prolongada de serotonina, o que resultaria em perturbações na atividade neuronal em diversas áreas, incluindo o núcleo dorsal, o córtex cingulado anterior e o córtex frontal dorsolateral [81].

Sabe-se que os antagonistas da serotonina atenuam os efeitos extrapiramidais dos antipsicóticos [72].

2.3.3. A hipótese do Glutamato

Embora o papel do glutamato na Esquizofrenia ainda não tenha sido completamente elucidado, a disfunção na neurotransmissão glutamatérgica tem sido identificada como uma abordagem terapêutica promissora no tratamento desta patologia ^[82].

A hipótese da via glutamatérgica na Esquizofrenia teve origem na observação de níveis inferiores de glutamato no líquido cefalorraquidiano de pacientes afetados por esta desordem mental ^[83].

O glutamato é reconhecido como um neurotransmissor de caráter excitatório e destaca-se como um dos mais abundantes e essenciais no SNC, desempenhando um papel crucial em funções cognitivas como a memória e o processo de aprendizagem ^{[70] [82]}.

Este opera por meio da ativação dos recetores NMDA (N-metil-D-aspartato), que estabelecem ligações entre diferentes regiões cerebrais correlacionadas com a génese da Esquizofrenia ^[70].

Para além disso, importa notar que o abuso de substâncias com ação antagonista nos recetores NMDA, a exemplo da cetamina e da fenciclidina, parece promover o surgimento de episódios psicóticos, sugerindo que a disfunção destes recetores pode estar envolvida na patogénese da Esquizofrenia ^{[84] [85]}.

2.3.4. A hipótese do GABA

O GABA (ácido gama-aminobutírico) destaca-se como o principal neurotransmissor de caráter inibitório do SNC ^[70].

Diversos estudos *post-mortem* convergem para a compreensão da relação entre a Esquizofrenia e anomalias na neurotransmissão GABAérgica, sendo especialmente relevante o facto de se ter constatado uma diminuição dos níveis do RNA mensageiro que codifica a enzima responsável por sintetizar o GABA, a GAD67 (glutamato descarboxilase 67), em pacientes diagnosticados com Esquizofrenia ^{[86] [87]}.

Adicionalmente, evidenciou-se também uma diminuição na expressão do transportador de GABA tipo 1, conhecido como GAT1, indicando que, nestes pacientes, não só a síntese deste neurotransmissor está comprometida, como também o processo de recaptação do mesmo ^{[86] [87]}.

O sistema GABAérgico desempenha um papel de destaque na complexa orquestração da atividade elétrica do cérebro, uma vez que os seus interneurónios são determinantes na sincronização do ritmo cerebral. Além disso, as oscilações neuronais representam um mecanismo essencial para a criação de relações temporais precisas entre as respostas neuronais, afetando diretamente processos cognitivos como a memória, a consciência e a percepção ^[86].

Deste modo, podemos estabelecer que distúrbios na atividade GABAérgica estão intrinsecamente associadas a perturbações nas oscilações neurais, sendo que estas anomalias na atividade oscilatória coordenada podem assumir um papel primordial na fisiopatologia da Esquizofrenia ^[86].

Investigações complementares corroboraram que na Esquizofrenia ocorre uma diminuição na expressão do mRNA da parvalbumina, ressaltando que interneurónios que expressam esta proteína parecem estar relacionados com a ocorrência das oscilações de banda gama ^{[86] [87]}.

2.4. Tratamento Farmacológico

A Esquizofrenia é uma condição que permanece incurável, com o enfoque terapêutico centrado na gestão da sua progressão, na atenuação significativa, ou quando possível, na erradicação da sintomatologia e na minimização das perspectivas de episódios agudos futuros, objetivando, assim, o aprimoramento da qualidade de vida e autonomia dos indivíduos afetados.

O tratamento farmacológico da Esquizofrenia passa essencialmente pela utilização de antipsicóticos, no entanto abordagens psicoterapêuticas podem também ser equacionadas, particularmente em doentes já estabilizados. Estas terapias visam facilitar a reintegração dos pacientes nas suas atividades quotidianas e estão habitualmente divididas em 3 categorias: individual, grupo e cognitivo-comportamental [60] [68] [69].

Os antipsicóticos são a base do tratamento da Esquizofrenia e estão categorizados em três classes: os antipsicóticos típicos ou de 1ª geração (APG) (mais antigos e com mais efeitos secundários), os antipsicóticos atípicos ou de 2ª geração (ASG) e os antipsicóticos de 3ª geração [72].

Estes são escolhidos de forma individualizada, considerando, entre outros fatores, a natureza dos sintomas apresentados, experiências medicamentosas prévias e o perfil dos efeitos secundários associados a cada fármaco [88].

Apesar dos avanços científicos, os antipsicóticos ainda apresentam limitações consideráveis, uma vez que, embora contribuam para controlar os sintomas positivos, a maior parte dos antipsicóticos não apresenta impacto substancial na redução dos sintomas negativos e cognitivos, além de estarem associados a efeitos colaterais significativos, principalmente metabólicos e neurológicos [72].

Os antipsicóticos de 1ª geração, a exemplo da clorpromazina, primeiro antipsicótico a ser descoberto, haloperidol, flufenazina ou tioridazina, revelaram eficácia clínica na atenuação dos sintomas positivos ao bloquearem os recetores dopaminérgicos D2. No entanto, é relevante salientar que essa ação não se restringe aos recetores D2 da via mesolímbica, afetando também recetores D2 de outros locais do SNC [72] [89].

Essa abordagem, embora inicialmente promissora, está associada a diversos efeitos adversos decorrentes da inibição não seletiva da atividade dopaminérgica. Entre esses efeitos, destacam-se a intensificação de sintomas negativos, o aumento na secreção de prolactina e a ocorrência de efeitos extrapiramidais, como distonia (contrações musculares involuntárias), acatisia (sensação de inquietação), discinesia (movimentos involuntários do rosto) e sintomas típicos do parkinsonismo, como tremores, bradicinesia (lentidão de movimentos) e rigidez muscular [72] [89] [90].

Numa fase posterior, emergiram os antipsicóticos de 2ª geração, como a clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona ou paliperidona, sendo que estes demonstraram melhorias na eficácia e no perfil de segurança em comparação com os APG's, especialmente no que diz respeito aos efeitos extrapiramidais [72] [89].

Embora mantenham a ação como antagonistas dos recetores dopaminérgicos D2, esta classe exhibe também atividade farmacológica em outros recetores, nomeadamente os recetores 5-HT_{2A} da serotonina, ação essa que parece estar associada à atenuação dos efeitos extrapiramidais [72] [89].

Contudo, estes fármacos não estão isentos de efeitos colaterais, podendo desencadear distúrbios metabólicos significativos, como obesidade ou diabetes mellitus, sendo que o aumento de peso está presumivelmente relacionado ao antagonismo nos recetores H₁ da histamina [72].

Os antipsicóticos de 3ª geração, como o aripiprazol, brexpiprazol ou a Cariprazina, representam o mais recente grupo de fármacos desta categoria. Este grupo apresenta uma abordagem inovadora ao exercer efeito de agonismo parcial nos recetores D₂ dopaminérgicos, permitindo uma redução dos efeitos extrapiramidais associados ao antagonismo destes recetores [72].

Adicionalmente, a influência farmacológica deste grupo de fármacos parece estender-se a outros alvos terapêuticos relevantes, com destaque para o agonismo parcial nos recetores D₃ dopaminérgicos e nos recetores 5-HT_{1A} da serotonina [72].

3. A Cariprazina

3.1. Generalidades

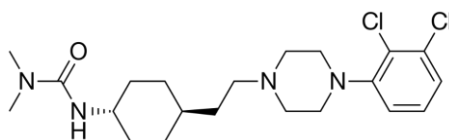


Figura 1 – Estrutura química da Cariprazina. Retirada de [91].

A Cariprazina é uma pequena molécula derivada da piperazina desenvolvida pela Gedeon Richter na Hungria, pertencente aos antipsicóticos de 3ª geração e que obteve a sua primeira aprovação global pela Food and Drug Administration (FDA), nos EUA em 2015, seguida da aprovação europeia pela European Medicine Agency (EMA), em 2017 [91] [92].

Em Portugal, a Cariprazina encontra-se comercializada sob o nome comercial Reagila®, um medicamento indicado no tratamento de adultos diagnosticados com Esquizofrenia, disponível em cápsulas com opções de dosagens incluindo 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg e 6 mg, segundo o seu RCM [57].

A abordagem principal consiste em determinar a dose eficaz mais baixa para cada paciente, geralmente começando com uma dose diária recomendada de 1,5 mg. A titulação da dose deve ser cuidadosamente realizada, aumentando-a, de forma gradual, em pequenos incrementos de 1,5 mg até atingir, caso necessário, uma dose máxima de 6 mg por dia, uma vez que doses superiores tendem a resultar em um aumento dos efeitos adversos, sem proporcionar benefícios terapêuticos adicionais [57] [93].

É aconselhada a administração numa toma única diária, à mesma hora, com ou sem alimentos, uma vez que a absorção não é significativamente afetada pela ingestão dos mesmos, embora, o consumo de álcool esteja desaconselhado [57].

Ao longo das primeiras semanas do tratamento com Cariprazina e em cada ajuste da dosagem, os pacientes devem ser monitorizados de forma a avaliar a resposta terapêutica e identificar possíveis reações adversas [57].

3.2. Propriedades Farmacocinéticas

A Cariprazina, ao ser metabolizada, origina dois metabolitos farmacologicamente ativos, a desmetil Cariprazina (DCAR) e a didesmetil Cariprazina (DDCAR), que apresentam atividades semelhantes às da Cariprazina, sendo que a exposição à DDCAR é 2 a 3 vezes superior à da Cariprazina, enquanto a DCAR representa cerca de 30% da exposição à Cariprazina ^[57] ^[94].

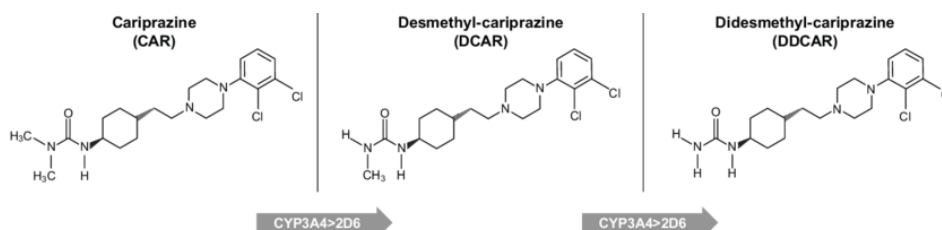


Figura 2 – Cariprazina e os seus principais metabolitos ativos. Retirada de [95].

A absorção marca o ponto de partida no percurso farmacocinético da Cariprazina. Este fármaco é administrado por via oral, sob a forma de cápsulas, sendo que pode ser acompanhado ou não de alimentos, uma vez que foi demonstrado que estes não exercem um efeito significativo na extensão da absorção ^[57] ^[96].

Embora a biodisponibilidade absoluta da Cariprazina não seja conhecida, considera-se que esta é bem absorvida, alcançando a sua concentração máxima plasmática (C_{max}) em aproximadamente 3 a 6 horas (t_{max}), após administração oral ^[57] ^[96].

A Cariprazina, assim como os seus metabolitos DCAR e DDCAR, distribuem-se extensivamente no organismo, evidenciando uma forte afinidade na ligação às proteínas plasmáticas, com índices variando entre os 91% e os 97% ^[91].

Em termos médios, a Cariprazina e a DCAR atingem 90% do estado estacionário em aproximadamente 1 semana, enquanto a DDCAR requer cerca de 3 semanas ^[94]. O estado estacionário é entendido como o estado de equilíbrio estável onde a concentração do fármaco se mantém constante, uma vez que a taxa de eliminação passa a ser igual à taxa de biodisponibilidade ^[98].

Relativamente à sua principal via de metabolização, a Cariprazina passa por um extenso processo de metabolização mediado pela CYP3A4 e em menor percentagem, pela CYP2D6, originando HCAR (hidroxi Cariprazina) e DCAR. Posteriormente, a DCAR é submetida à ação das mesmas isoenzimas hepáticas, dando origem a DDCAR e HDCAR (hidroxi desmetil Cariprazina), com a DDCAR ainda a passar por um processo metabolização adicional para formar HDDCAR (hidroxi didesmetil Cariprazina) ^[57].

Durante este processo, a Cariprazina é submetida a processos de desmetilação, resultando nas substâncias DCAR e DDCAR, de hidroxilação para originar HCAR e à combinação de ambos os processos, desmetilação e hidroxilação, de forma a gerar as substâncias HDCAR e HDDCAR ^[57].

No que concerne à eliminação da Cariprazina e dos seus principais metabolitos, esta ocorre predominantemente por meio do metabolismo hepático, com 20,8% da dose administrada a ser excretada na urina, sendo que parte da dose é excretada na sua forma inalterada, 3,7% nas fezes e 1,2% na urina ^[57].

A semivida efetiva da Cariprazina e da DCAR corresponde a cerca de 2 dias, contrastando com a da DDCAR que persiste por aproximadamente 8 dias ^[57]. Devido às prolongadas semividas da Cariprazina e dos seus metabolitos ativos, ajustes na dose não serão completamente refletidos na concentração plasmática durante várias semanas, além de que uma eventual omissão de dose não implicará um risco considerável de recidivas ^{[57] [97]}.

3.3. Propriedades Farmacodinâmicas

Apesar dos avanços científicos, o mecanismo de ação da Cariprazina permanece ainda parcialmente desconhecido. Sabe-se, contudo que a Cariprazina exerce os seus efeitos farmacodinâmicos por meio da interação com diversos tipos de recetores.

A Cariprazina atua como agonista parcial nos recetores dopaminérgicos D2 e D3, manifestando *in vitro* uma afinidade 10 vezes mais acentuada para os recetores D3.

Adicionalmente, demonstra também essa capacidade nos recetores serotoninérgicos, como é o caso dos recetores 5-HT_{1A} e ainda atividade antagonista nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A} e 5-HT_{2B}, bem como nos recetores histaminérgicos H₁.

Com menor relevância, apresenta baixa afinidade para os recetores serotoninérgicos 5-HT_{2C} e 5-HT₇ e adrenérgicos alfa-1 ^{[57] [99] [100] [101]}.

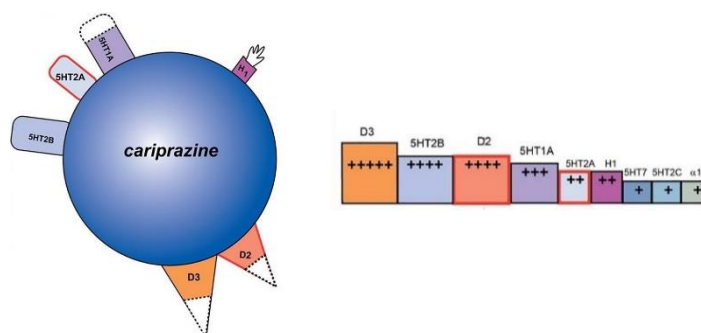


Figura 3 – Farmacodinâmica da Cariprazina. Retirada de [102].

Entre os antipsicóticos de 3ª geração, a Cariprazina destaca-se pela sua elevada seletividade para os recetores dopaminérgicos D3, conferindo-lhe um benefício terapêutico singular no controlo dos sintomas negativos da Esquizofrenia.

A Cariprazina sobressai ao apresentar uma afinidade pronunciada pelos recetores D3, emergindo como o único fármaco capaz de substituir a dopamina nesses recetores, ao evidenciar uma afinidade que supera até a do próprio neurotransmissor endógeno ^{[103] [104]}.

Estes dados foram validados por diversos estudos empregando técnicas de imagiologia, nomeadamente um estudo utilizando tomografia por emissão de positrões (PET), onde foi realizada a administração de 3 mg de Cariprazina durante um período de 14 dias e foi possível verificar uma ocupação dos recetores D3 na ordem dos 92% por esta e pelos seus metabolitos ^[105].

Predominantemente expressos nas regiões mesolímbicas cerebrais, os recetores D3 emergem como alvos cruciais, ao proporcionar efeitos benéficos amplos no tratamento da Esquizofrenia. Resultados de

ensaios pré-clínicos envolvendo roedores e primatas não humanos demonstraram uma capacidade da Cariprazina atenuar não apenas os sintomas positivos mas também os sintomas negativos e cognitivos, derivada da sua atividade nestes recetores ^{[106] [107]}.

Como mencionado anteriormente, a Cariprazina tem a capacidade de substituir a dopamina nos recetores D3, promovendo, assim, um aumento na quantidade desse neurotransmissor na fenda sináptica. O efeito da Cariprazina nos recetores D3 contribui para reverter o funcionamento hipodopaminérgico associado aos sintomas negativos e ao défice cognitivo, ao favorecer o aumento da neurotransmissão dopaminérgica no córtex pré-frontal (via mesocortical) ^{[97] [103]}.

A relevância dos recetores D3 nessas descobertas é também sustentada por estudos utilizando modelos de roedores *knockout* para os recetores D3. Em roedores geneticamente desprovidos dos genes responsáveis pelos recetores D3, os efeitos benéficos no domínio cognitivo não se evidenciaram, em contraste com o observado em roedores que possuem a expressão normal desses recetores ^[107].

3.4. Estudos de eficácia clínica e segurança

Com o propósito de avaliar a eficácia e traçar o perfil de segurança da Cariprazina como uma opção terapêutica promissora destinada ao tratamento da Esquizofrenia em adultos, desdobraram-se inúmeros estudos clínicos de índole multinacional, multicêntrica, aleatorizada, duplamente ocultada e controlada por placebo ^{[57] [90]}.

Essa abordagem envolveu a realização de 4 estudos clínicos de curta duração, com uma extensão temporal de 6 semanas, abrangendo doentes com idades compreendidas entre os 18 e os 60 anos ^{[57] [90]}.

Estes estudos englobaram um Ensaio de Prova de Conceito (RGH-MD-03), um Ensaio de Fase II para Determinação de Dose (RGH-MD-16) e dois Ensaios de Eficácia de Fase III (RGH-MD-04 e RGH-MD-05) ^{[57] [90]}.

Adicionalmente, foram ainda instaurados 2 estudos de longa duração, um dedicado à avaliação da prevenção de recaídas (RGH-MD-06) e o outro voltado para a análise do tratamento em pacientes esquizofrénicos com proeminência de sintomas negativos (RGH-188-005) ^{[57] [90]}.

3.4.1. Estudos de eficácia de curta duração

Conforme já mencionado, a fim de avaliar a eficácia da Cariprazina no tratamento da Esquizofrenia em um contexto de administração de curta duração, foram conduzidos 4 ensaios clínicos de carácter multinacional, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo, ao longo de um intervalo temporal de seis semanas e contemplando uma amostra de participantes cujas idades situavam-se entre os 18 e os 60 anos ^{[57] [90] [108-111]}.

Estes estudos englobaram um Ensaio de Prova de Conceito (RGH-MD-03) para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da Cariprazina, um Ensaio de Fase II para Determinação de Dose (RGH-MD-16) e dois Ensaios de Eficácia de Fase III (RGH-MD-04 e RGH-MD-05) ^{[57] [90] [108-111]}.

Como *endpoint* primário foi adotada a variação na pontuação total da escala PANSS (*Positive and Negative Syndrome Scale*), desde o ponto de partida do estudo até ao término da sexta semana, enquanto o

endpoint secundário compreendeu a variação na pontuação da escala CGI-S (*Clinical Global Impressions-Severity*), durante o mesmo período, [57] [90] [108-111].

Em dois dos ensaios foram também incluídos o aripiprazol e a risperidona de forma a avaliar a sensibilidade dos mesmos [57] [90] [109] [110].

Tabela 3 – Variação desde o início do estudo até à semana 6 na pontuação total da escala PANSS. Retirada de [57].

	Início do estudo Média ± DP	Variação na média LS (EP)	Diferença tratamento versus placebo (IC de 95%)	Valor P
Pontuação total PANSS (MMRM)				
RGH-MD-16 (n=711)				
Placebo	97,3 ± 9,22	-13,29 (1,82)	—	—
Cariprazina 1,5 mg/dia	97,1 ± 9,13	-21,27 (1,77)	-7,97 (-12,94; -3,01)	0,0017
Cariprazina 3 mg/dia	97,2 ± 8,66	-21,45 (1,74)	-8,16 (-13,09; -3,22)	0,0013
Cariprazina 4,5 mg/dia	96,7 ± 9,01	-23,77 (1,74)	-10,48 (-15,41; -5,55)	< 0,0001
Risperidona 4 mg/dia	98,1 ± 9,50	-29,27 (1,74)	-15,98 (-20,91; -11,04)	< 0,0001*
RGH-MD-04 (n=604)				
Placebo	96,5 ± 9,1	-14,3 (1,5)	—	—
Cariprazina 3 mg/dia	96,1 ± 8,7	-20,2 (1,5)	-6,0 (-10,1; -1,9)	0,0044
Cariprazina 6 mg/dia	95,7 ± 9,4	-23,0 (1,5)	-8,8 (-12,9; -4,7)	< 0,0001
Aripiprazol 10 mg/dia	95,6 ± 9,0	-21,2 (1,4)	-7,0 (-11,0; -2,9)	0,0008*
RGH-MD-05 (n=439)				
Placebo	96,6 ± 9,3	-16,0 (1,6)	—	—
Cariprazina 3 a 6 mg/dia	96,3 ± 9,3	-22,8 (1,6)	-6,8 (-11,3; -2,4)	0,0029
Cariprazina 6 a 9 mg/dia	96,3 ± 9,0	-25,9 (1,7)	-9,9 (-14,5; -5,3)	< 0,0001

IC = intervalo de confiança; ITT = intenção de tratar; Média LS = média dos mínimos quadrados;
PANSS = *Positive and Negative Syndrome Scale* (Escala de Síndromes Positiva e Negativa).
*em comparação com placebo.

Conforme ilustrado na Tabela 3, após a análise abrangente de todos os ensaios realizados, emergiram resultados positivos e promissores no contexto do tratamento da Esquizofrenia por meio da administração de Cariprazina, suportados pelas melhorias estatísticas observadas nas pontuações das escalas PANSS e CGI-S, nos grupos de pacientes submetidos à Cariprazina em comparação com aqueles tratados com placebo [57] [90].

3.4.2. Estudos de eficácia de longa duração

Como previamente referido, com o intuito de aferir a eficácia da Cariprazina no tratamento da Esquizofrenia em uma perspectiva de administração prolongada, foram delineados 2 estudos clínicos de fase III, de longa duração e caráter multinacional, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo [57] [90] [112] [113].

Um desses estudos centrou-se na avaliação da prevenção de recaídas (RGH-MD-06), enquanto o outro direcionou-se à análise do tratamento em pacientes esquizofrénicos com proeminência de sintomas negativos (RGH-188-005) [57] [90] [112] [113].

No âmbito do primeiro estudo, o endpoint primário avaliado consistiu no tempo até à ocorrência de uma recidiva, caracterizada pela manifestação de, no mínimo, uma entre as seguintes condições: agravamento dos *scores* sintomáticos, comportamentos agressivos ou potencialmente suicidas ou hospitalização psiquiátrica [57] [90] [112].

Neste estudo, um total de 337 pacientes foram previamente estabilizados durante 20 semanas, mediante administração de doses diárias de Cariprazina de 3 e 6 mg. Após essa fase, os pacientes estabilizados foram aleatorizados em dois grupos distintos: um constituído por 51 participantes, que receberam doses fixas de 3 ou 6 mg de Cariprazina, e outro com igual número de participantes, submetido à administração de placebo, mantendo esse regime por um período máximo de 72 semanas [57] [90] [112].

Ao término da pesquisa, foi possível observar que somente 21,6% dos pacientes submetidos ao tratamento com Cariprazina apresentaram recidiva nos sintomas de Esquizofrenia, em contraste com os pacientes tratados com placebo que apresentaram um índice de 49%. Vale ainda ressaltar que o período de tempo até à recidiva demonstrou-se significativamente mais prolongado para o grupo que recebeu Cariprazina (326 dias) em comparação com os que foram tratados com placebo (92 dias) [57] [90] [112].

No âmbito do segundo estudo, o *endpoint* primário em avaliação consistiu na variação da pontuação PANSS-FSNS (*Positive and Negative Syndrome Scale- Factor Score for Negative Symptoms*) do início do tratamento até à 26ª semana, enquanto o *endpoint* secundário abrangeu a variação da pontuação total PSP (*Personal and Social Performance Scale*), durante o mesmo período [57] [90] [113].

Neste estudo, foram selecionados 461 pacientes que apresentavam Esquizofrenia em estado estável, com predominância e persistência de sintomas negativos, definidos por uma duração mínima de 6 meses. Desse pacientes, 231 receberam uma dose diária de 4 mg de risperidona, enquanto os restantes 230 foram submetidos à administração de 4,5 mg de Cariprazina, ao longo de um período de 26 semanas [57] [90] [113].

Para este estudo, a seleção de participantes envolveu a exclusão daqueles que manifestavam sintomas negativos secundários, como sintomas depressivos de moderada a grave intensidade, além de parkinsonismo clinicamente relevante e sintomas positivos não controlados. Essa abordagem foi adotada com o objetivo de descartar a eventualidade de que a melhoria nos sintomas negativos estivesse vinculada a melhorias em outros domínios sintomáticos [57] [90] [113].

Tabela 4 – Resumo dos resultados obtidos no estudo RGH-188-005. Retirada de [57].

Parâmetro de eficácia	Cariprazina Média LS	Risperidona Média LS	Diferença de tratamento estimada	IC de 95%	Valor P
PANSS-PFSN no início do estudo	27,8	27,5	-	-	-
PANSS-PFSN na Semana 26	18,5	19,6	-	-	-
Vdl na PANSS-PFSN à Semana 26	-8,9	-7,4	-1,5	-2,4; -0,5	0,002
PSP total no início do estudo	48,8	48,2	-	-	-
PSP total na Semana 26	64,0	59,7	-	-	-
Vdl na PSP total à Semana 26	14,3	9,7	4,6	2,7; 6,6	<0,001

Vdl= variação desde o início do estudo

Conforme ilustrado na tabela 4, após conclusão do período de ensaio, observou-se que os dois grupos de doentes submetidos ao tratamento com Cariprazina e risperidona apresentaram uma melhoria estatisticamente significativa na Vdl (variação desde o início do estudo) em relação a ambos os *endpoints* avaliados. No entanto, a partir da 14ª semana, as pontuações PANSS-FSNS apresentaram melhorias estatísticas significativas, favorecendo o grupo tratado com Cariprazina em relação ao grupo da risperidona. Adicionalmente, também nas pontuações PSP emergiram, a partir da 10ª semana, resultados estatísticos relevantes mais favoráveis ao grupo da Cariprazina [57] [90] [113].

Os dados relativos à pontuação na escala PSP adquirem uma importância notável, tendo em conta que a relevância clínica da melhoria nos sintomas negativos está intrinsecamente associada a um progresso funcional cognitivo concomitante, sendo que a evolução positiva neste *endpoint* delineia esse mesmo benefício [57] [90].

Essa evidência estatística foi determinante para a inclusão da Cariprazina como opção terapêutica no tratamento de pacientes com Esquizofrenia com predominância de sintomas negativos [57] [90].

3.5. Perfil de segurança

A exposição tanto curta como prolongada à Cariprazina em doentes diagnosticados com Esquizofrenia revelou-se, de forma geral, segura e bem tolerada. No entanto, como é comum a qualquer substância ativa, a Cariprazina não está isenta de efeitos adversos, embora estes se manifestem na maioria dos casos com gravidade ligeira a moderada.

Ainda assim, é crucial salientar que a terapêutica antipsicótica requer uma supervisão e monitorização contínua e rigorosa, em especial nos doentes considerados de alto risco [57] [100].

A propensão ao risco de suicídio inerente às condições psicóticas constitui uma das principais justificativas para a imperatividade dessa supervisão [57].

A Cariprazina e os seus metabolitos ativos acumulam-se no organismo ao longo do tempo, e, como tal, os efeitos adversos podem levar bastante tempo até se manifestarem [97].

Após a conclusão dos diversos ensaios clínicos tanto de curta como de longa duração, foram conduzidas análises *post-hoc* visando a caracterização mais minuciosa e abrangente do perfil de segurança da Cariprazina, considerando a amplitude de dose recomendada, situada entre os 1,5 e os 6 mg diários [99] [114].

Com a finalidade de estabelecer uma relação causal entre os efeitos adversos manifestados e a administração de Cariprazina e desta forma avaliar a relevância dos mesmos, foram considerados como efeitos adversos emergentes do tratamento exclusivamente aqueles que se evidenciaram em, pelo menos, 5% dos pacientes e que apresentaram uma taxa de ocorrência, no mínimo, duplicada em relação ao grupo que recebeu placebo [99] [114].

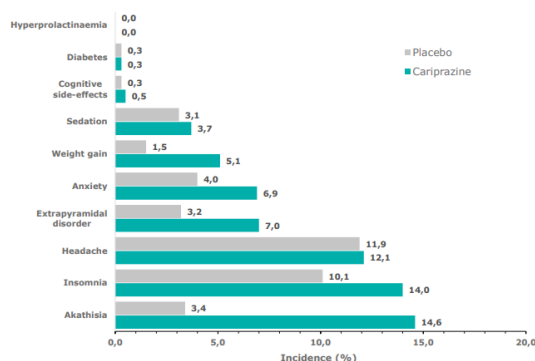


Figura 4 – Incidência dos efeitos adversos associados à Cariprazina. Retirada de [114].

Conforme ilustrado na figura 4, a análise evidenciou que a maior parte dos efeitos adversos foi classificada como leve (71,0%) ou moderada (26,5%), destacando-se como os mais frequentes sintomas extrapiramidais, a exemplo da acatisia (14.6%) e do parkinsonismo (7.0%) e ainda aumento de peso (5.1%) [99] [114].

Os sintomas extrapiramidais foram associados essencialmente ao bloqueio dos recetores dopaminérgicos D2, enquanto o ganho de peso parece não estar relacionada apenas com o bloqueio dos

recetores dopaminérgicos D2, mas também com a atividade antagonista nos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2C} e histaminérgicos H₁ [115].

Outros dos efeitos adversos mais comumente observados foram insónia (14,0%), dor de cabeça (12,1%), ansiedade (6,9%) e sedação (3,7%), no entanto estes ocorreram com uma incidência semelhante para o grupo da Cariprazina e do placebo [99] [114].

A acatisia é uma condição motora que se caracteriza por uma sensação de agitação interior e uma necessidade constante de estar em movimento. Considerando que a acatisia se destaca como um dos principais efeitos adversos observados durante a administração da Cariprazina, esta deve ser realizada com cautela em pacientes propensos ou que já apresentem sintomas de acatisia [57].

Dado que a acatisia costuma surgir numa fase precoce do tratamento, é crucial implementar uma monitorização rigorosa na primeira fase do mesmo, sendo que a titulação lenta ascendente constitui uma forma importante de prevenção [57].

Em indivíduos com comprometimento hepático ligeiro ou moderado (Child Pugh A ou B), observou-se um aumento de até 25% na exposição à Cariprazina, avaliada com base na C_{max} e na AUC. Em contrapartida, a exposição à DCAR e DDCAR diminuiu até 45%, comparativamente a indivíduos saudáveis, no entanto, não há necessidade de efetuar qualquer ajuste na dose para estes doentes [57].

Dado que a Cariprazina não foi estudada em pacientes com insuficiência hepática grave (Child Pugh C), o uso desta está desaconselhado [57].

Devido à ação da Cariprazina no SNC, deve ser evitada a sua coadministração com álcool e fármacos de ação central [57].

Quando coadministrada com um potente inibidor da CYP3A4 (cetoconazol) foi registado uma exposição plasmática à Cariprazina total (Cariprazina + metabolitos ativos) duas vezes superior, estando portanto contraindicada a coadministração de Cariprazina com inibidores fortes ou moderados da CYP3A4, a exemplo da claritromicina, eritromicina, nelfinavir, ritonavir, cetoconazol, fluconazol, nefazodona, valeriana ou toranja [57].

A utilização concomitante de Cariprazina com indutores fortes ou moderados da CYP3A4, a exemplo da carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, pioglitazona, efavirenz, modafinil ou hipericão (*Hypericum perforatum*), pode provocar uma diminuição substancial na exposição à Cariprazina total, pelo que está contraindicada [57].

4. Conclusão

A Esquizofrenia é considerado um transtorno psiquiátrico crónico e complexo, que afeta cerca de 1% da população global, com impactos significativos no bem-estar físico e mental, uma vez que apresenta alterações profundas na cognição, experiência emocional e comportamental.

A sua etiologia exata permanece parcialmente desconhecida, com pesquisas recentes a apontarem para uma combinação de fatores ambientais, genéticos e cerebrais, envolvendo desequilíbrios neuroquímicos, nomeadamente a nível dos neurotransmissores dopamina, glutamato, serotonina e GABA.

A Esquizofrenia, com a sua manifestação clínica heterogénea, apresenta três vertentes sintomáticas principais: os sintomas positivos, que emergem de forma aguda e compreendem delírios, alucinações, desordens motoras e discurso desorganizado; os sintomas negativos, que persistem a longo prazo e englobam apatia, retração social e ausência de prazer e motivação; e os sintomas cognitivos, também eles com carácter crónico, que abrangem problemas de concentração, aprendizagem e memória.

Os antipsicóticos são a base do tratamento farmacológico e estão divididos em três classes: os antipsicóticos de 1ª, 2ª geração e 3ª geração.

A Cariprazina pertence aos antipsicóticos de 3ª geração, que se encontra-se comercializada em Portugal sob o nome comercial Reagila®, um medicamento indicado no tratamento de adultos diagnosticados com Esquizofrenia.

Esta é bem absorvida após a administração oral, sendo metabolizada principalmente pela CYP3A4, formando metabolitos ativos como a DCAR e a DDCAR e eliminada predominantemente por metabolismo hepático.

A Cariprazina atua como agonista parcial nos recetores dopaminérgicos D2 e D3 e nos recetores serotoninérgicos 5-HT1A. Além disso, exerce atividade antagonista nos recetores serotoninérgicos 5-HT2A e 5-HT2B e nos recetores histaminérgicos H₁.

A Cariprazina destaca-se pela sua elevada seletividade para os recetores dopaminérgicos D3, conferindo-lhe um benefício terapêutico singular nos sintomas negativos da Esquizofrenia e emergindo como o único fármaco capaz de substituir a dopamina nesses recetores.

Com o propósito de traçar o perfil de segurança e eficácia da Cariprazina, foram realizados 4 estudos clínicos de curta duração e ainda 2 estudos de longa duração, um dedicado à avaliação da prevenção de recaídas e outro voltado para a análise do tratamento em pacientes esquizofrénicos com uma proeminência de sintomas negativos.

Os ensaios clínicos demonstraram consistentemente resultados positivos, com a evidência estatística a ser determinante para a inclusão da Cariprazina como opção terapêutica no tratamento de pacientes com Esquizofrenia com predominância de sintomas negativos.

A exposição à Cariprazina em pacientes com Esquizofrenia é geralmente segura e bem tolerada, no entanto, como com qualquer substância ativa, podem ocorrer efeitos adversos, sendo os efeitos mais frequentes sintomas extrapiramidais como acatisia e parkinsonismo, além de aumento de peso.

Em conclusão, a Cariprazina emerge como uma opção terapêutica promissora e inovadora no âmbito do controlo dos sintomas negativos associados à Esquizofrenia, promovendo o aprimoramento da qualidade de vida e autonomia dos indivíduos afetados. A sua eficácia e perfil de segurança, aliados à sua capacidade única de atuar nos recetores dopaminérgicos D3, reforçam a sua relevância no cenário terapêutico desta condição desafiadora e complexa.

Tema 2 – Avanços no Tratamento da DPOC: Uma Análise da Terapia Tripla com Trixeo Aerosphere®

1. Contextualização e objetivos do Tema de Desenvolvimento

A via inalatória é hoje reconhecida como a forma preferencial de administração da maioria dos fármacos no tratamento de doenças respiratórias, como a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), que se estima que afete aproximadamente 10,3% da população mundial, assumindo-se como a terceira principal causa de morte em todo o mundo ^[117] ^[118].

Através de dispositivos especializados, os fármacos são depositados diretamente nas vias respiratórias, proporcionando uma ação direta sobre o órgão-alvo, além de uma ação terapêutica mais rápida e eficaz. Esta abordagem permite ainda o uso de doses terapêuticas mais baixas, bem como a redução da incidência de efeitos adversos ^[117].

Durante as interações com os utentes, foi possível constatar que estes manifestavam algumas dúvidas acerca da correta utilização destes dispositivos, especialmente quando estes haviam sido introduzidos recentemente no seu regime terapêutico.

Uma vez que os farmacêuticos comunitários se encontram numa excelente posição para educar e acompanhar os utentes acerca da terapêutica inalatória, é importante que se mantenham atualizados, de forma a conhecer os diferentes tipos de dispositivos inalatórios disponíveis.

Durante um dos atendimentos, deparei-me com a prescrição do inalador Trixeo Aerosphere®, que despertou o meu interesse quando me apercebi que se tratava de um dispositivo recente e inovador no tratamento de manutenção de pacientes adultos com DPOC moderada a grave, tendo obtido em 2020 a sua Autorização de Introdução no Mercado (AIM) pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) ^[119].

Este inalador oferece uma abordagem terapêutica singular ao combinar três agentes farmacológicos distintos, com mecanismos de ação complementares, num único dispositivo inalatório, proporcionando melhorias significativas na qualidade de vida dos pacientes afetados por esta doença ^[119].

Nesse contexto, foi relevante compreender a DPOC em toda a sua complexidade, as suas manifestações clínicas e métodos de diagnóstico, os processos etiológicos e fisiopatológicos subjacentes, assim como os tratamentos farmacológicos disponíveis, onde o inalador Trixeo Aerosphere® desempenha um papel fundamental.

Partindo das três moléculas que compõem esta abordagem terapêutica, foram delineados objetivos primordiais visando a análise da sua eficácia na melhoria da função pulmonar, no controlo sintomático e na redução de exacerbações, a investigação minuciosa da sua segurança e tolerabilidade, bem como a compreensão mais aprofundada de seus complexos mecanismos farmacológicos e farmacocinéticos.

Para além disso, desenvolvi ainda uma formação interna, por meio de uma apresentação em formato PowerPoint (Anexo I), na qual abordei, de forma geral, a DPOC, as vantagens da terapêutica por via inalatória, os diversos tipos de dispositivos inalatórios disponíveis, como e quando proceder à limpeza e manutenção

dos mesmos, os erros comuns cometidos na técnica inalatória e, por fim, o papel crucial do farmacêutico na educação e monitorização dos utentes que se encontram a realizar este tipo de terapêutica.

2. A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)

2.1. Generalidades

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC) emerge como uma doença heterogénea e progressiva caracterizada por sintomas respiratórios crónicos, que decorre de anomalias nas vias aéreas que provocam obstrução do fluxo aéreo e inflamação exacerbada nos pulmões, frequentemente desencadeados pela exposição à inalação de partículas ou gases nocivos ^[118] ^[120].

A DPOC induz inflamação pulmonar, danos no tecido pulmonar e estreitamento das vias respiratórias, resultando em dificuldades respiratórias significativas ^[121].

Esta patologia apresenta-se em duas condições predominantes: a Bronquite Crónica e o Enfisema Pulmonar ^[122].

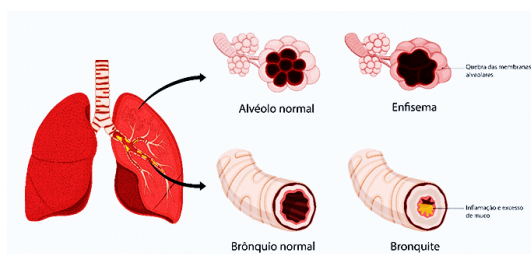


Figura 5 – Bronquite Crónica e Enfisema Pulmonar. Retirada de [126].

A Bronquite Crónica destaca-se pela produção constante de tosse e de muco (expectoração), decorrente da inflamação no revestimento dos brônquios e do incremento de glândulas mucosas ^[123].

Por outro lado, o Enfisema Pulmonar é uma condição essencialmente caracterizada pela sensação de dispneia, na qual as paredes alveolares sofrem danos progressivos, provocando uma diminuição da superfície pulmonar disponível para as trocas gasosas e, consequentemente, redução significativa na quantidade de oxigénio transportada para a corrente sanguínea ^[124].

É relevante observar que a maioria dos indivíduos com DPOC apresenta uma combinação de ambas as condições, embora em proporções variáveis. A gravidade de cada componente pode diferir entre as pessoas afetadas ^[125].

A progressão da DPOC desenrola-se tipicamente de forma lenta, sendo marcada pela deterioração progressiva da função pulmonar com o passar do tempo e pela ocorrência de complicações de natureza grave e potencialmente fatal ^[118].

Embora seja classificada como uma doença progressiva e sem cura, a DPOC é passível de prevenção e tratamento, proporcionando alívio dos sintomas e retardamento do seu desenvolvimento. A maioria das pessoas afetadas por esta patologia consegue obter um eficaz controlo dos sintomas, experimentando uma melhoria substancial na qualidade de vida. Ainda assim, a DPOC subsiste como uma das principais causas na redução da qualidade de vida e na mortalidade a nível global ^[123].

Esta é uma doença que se manifesta geralmente em idades avançadas, com maior incidência após os 40 anos, sendo mais prevalente no sexo masculino. Estima-se que afete aproximadamente 10,3% da população mundial, assumindo-se como a terceira principal causa de morte, tendo registado, em 2019, cerca de 3,23 milhões de óbitos, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) ^{[118] [127]}.

Em Portugal, esta doença impacta aproximadamente 800 mil pessoas, afetando cerca de 14,2% dos portugueses com idade superior a 40 anos ^{[128] [129]}.

Devido à constante e crescente exposição a fatores de risco, em especial o tabagismo, aliada ao envelhecimento demográfico, antevê-se um aumento acentuado no impacto da DPOC nas próximas décadas ^[130].

2.2. Manifestações clínicas e diagnóstico

Os pacientes acometidos pela DPOC frequentemente relatam sintomas como tosse persistente acompanhada frequentemente pela produção de muco (expectoração), dispneia, sibilos (chiado no peito), sensação de aperto no peito, fadiga, dificuldade em respirar fundo e propensão a infeções respiratórias recorrentes ^{[118] [131]}.

Para além disso, os indivíduos com DPOC podem enfrentar eventos agudos, caracterizados pelo agravamento e intensificação dos sintomas, conhecidos como exacerbações, que exercem uma influência negativa no prognóstico e estado de saúde, requerendo a implementação de medidas de prevenção e tratamentos específicos ^[118].

Conforme a progressão da doença, a recorrência das exacerbações tende a intensificar-se, dando lugar ao surgimento de complicações potencialmente fatais, como infeções respiratórias, hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas, cardiopatia isquémica, osteoporose ou cancro do pulmão ^[118].

A espirometria é o exame mais comum utilizado para avaliar a função pulmonar, sendo realizado antes e após a administração de um broncodilatador inalatório ^[118]. Esta possibilita a avaliação de diversos parâmetros, sendo os mais relevantes:

- A Capacidade vital forçada (CVF), medida em litros e que reflete o volume máximo de ar exalado, com esforço máximo, após inspiração completa;
- O Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), medido em litros e que corresponde à quantidade de ar que o paciente consegue expirar no primeiro segundo, durante a manobra de CVF ^{[118] [132]}.

O diagnóstico de DPOC deve ser considerado em qualquer paciente que apresente sintomas como dispneia, tosse crónica, produção excessiva de expectoração, histórico de infeções recorrentes do trato respiratório inferior e/ou exposição a fatores de risco para a DPOC. No entanto, uma relação VEF1/CVF inferior a 0,7 permite confirmar a presença de limitação do fluxo aéreo e o diagnóstico de DPOC ^[118].

Adicionalmente, procedimentos como a análise dos níveis de alfa-1 antitripsina (AAT), radiografia do tórax, tomografia computadorizada torácica (TAC), oximetria de pulso ou gasometria arterial, constituem ferramentas complementares na abordagem diagnóstica da DPOC ^[133].

2.3. Etiologia e Fisiopatologia

A DPOC emerge como resultado da interação complexa, que se desenrola ao longo do ciclo de vida, entre fatores ambientais e fatores inerentes ao hospedeiro, promovendo danos pulmonares e modificações nos processos normais de desenvolvimento e envelhecimento dos pulmões ^[118].

No que concerne aos fatores de risco inerentes ao hospedeiro, destaca-se a propensão em indivíduos com histórico de infecções respiratórias graves na infância ou de asma, o subdesenvolvimento pulmonar durante o período gestacional e infantil, a presença de hiperreatividade brônquica, prematuridade, condições de má nutrição e modificações genéticas, tais como a deficiência de alfa-1 antitripsina (AAT) ^[118].

Apesar de ser uma ocorrência pouco comum (1% dos casos), a DPOC pode originar-se, como já referido, de uma anomalia genética que leva à redução nos níveis de alfa-1 antitripsina (AAT). A AAT constitui uma glicoproteína codificada no gene SERPINA1 e sintetizada predominantemente no fígado, cuja principal função assenta na preservação pulmonar contra a destruição tecidual ao inibir proteases pulmonares que possuem essa capacidade, nomeadamente a elastase neutrofílica ^{[118] [134]}.

Os principais fatores de risco ambientais prendem-se com a exposição prolongada aos agentes nocivos presentes no fumo do tabaco, a exposição ocupacional contínua a substâncias químicas, vapores, poeiras ou outros poluentes atmosféricos, derivados da queima de biomassa, utilizada na indústria e na produção de energia para cozinhar e aquecer as casas e ainda da poluição aérea ^{[118] [121]}.

Indubitavelmente, o tabagismo desponta como o principal fator de risco no desencadeamento desta patologia, com aproximadamente 75% dos casos de DPOC a ocorrer em indivíduos com histórico tabagista, incluindo aqueles expostos ao fumo passivo ^{[118] [133]}.

A estimulação da produção de muco e obstrução do fluxo aéreo decorrentes da exposição ao fumo do tabaco coloca a cessação tabágica como uma medida crucial na redução dos sintomas ^[124].

A fisiopatologia da DPOC é complexa e multifatorial, envolvendo processos de inflamação crónica, desequilíbrio protease-antiprotease e stress oxidativo ^[135].

A exposição à inalação de partículas prejudiciais desencadeia uma inflamação crónica nas vias aéreas, caracterizada pelo aumento da presença de neutrófilos, macrófagos e linfócitos T, principalmente do tipo CD8 ^[135].

Quando ativadas, estas células inflamatórias libertam diversos mediadores inflamatórios, tais como:

- Agentes quimiotáticos como leucotrieno B₄, oncogene alfa relacionado ao crescimento e IL-8, que atraem células inflamatórias;
- Citocinas pró-inflamatórias como IL-1beta, IL-6 e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa), que amplificam o processo inflamatório;
- Fatores de crescimento como TGF-beta (fator de crescimento transformador beta) e CTGF (fator de crescimento do tecido conjuntivo), que possuem a capacidade de causar dano nas estruturas pulmonares ^[135].

Adicionalmente, a ativação destas induzem também um desequilíbrio entre proteases e antiproteases, resultante do aumento da produção/atividade das proteases (a exemplo da protease de

serina, protease de cisteína, elastase neutrofílica, catepsinas, protease 3 e metaloproteinases de matriz) e da produção diminuída/inativação das antiproteases (a exemplo da alfa-1 antitripsina, do inibidor da protease secretora de leucócitos e do inibidor tecidual das metaloproteinases de matriz) ^[135].

As proteases pulmonares não só são capazes de provocar a lise da elastina e do tecido conjuntivo (importantes no processo de reparação tecidual), levando à destruição do parênquima pulmonar como também estão envolvidas na produção aumentada de muco ^{[135] [136]}.

Verifica-se ainda a produção de espécies reativas de oxigênio, capazes de instaurar um ambiente de stress oxidativo, que culmina na inativação de antiproteases, na intensificação da produção de muco, em broncoconstrição e na amplificação do processo inflamatório ^[135].

O desdobramento de todos estes mecanismos patogénicos resultam na hipersecreção de muco, na disfunção dos cílios, na obstrução do fluxo de ar, na hiperinsuflação pulmonar (principal causa de mortalidade por DPOC), em anomalias nas trocas gasosas, tais como hipoxemia (níveis reduzidos de oxigênio no sangue) associada ou não à hipercapnia (níveis elevados de dióxido de carbono no sangue), na hipertensão pulmonar e em diversos efeitos sistémicos ^[135].

2.4. Tratamento Farmacológico

Como já referido, a DPOC perdura como uma condição incurável, com a abordagem terapêutica, além da imperativa cessação tabágica, focada na gestão da sua progressão, atenuação sintomática, redução da frequência e gravidade das exacerbações, prevenção de potenciais complicações, potencialização da aptidão para o exercício físico (crucial na reabilitação pulmonar) e aprimoramento da qualidade de vida do paciente ^{[121] [137]}.

A seleção farmacêutica requer uma avaliação individualizada e criteriosa da gravidade da doença, que deve ter em consideração a classificação espirométrica, a intensidade dos sintomas, a limitação do fluxo aéreo, a incidência e severidade das exacerbações, potenciais complicações e comorbilidades, bem como o estado geral do paciente. Adicionalmente, é essencial ter em atenção a resposta clínica ao tratamento, a adesão ao esquema terapêutico indicado, o balanço entre os benefícios terapêuticos e os efeitos adversos, o grau educacional e matriz sociocultural do paciente e a disponibilidade do fármaco ^[118].

Começando pelos fármacos com ação broncodilatadora, que constituem a base essencial do tratamento farmacológico da DPOC, exibindo efeitos benéficos no VEF1, as classes mais frequentemente prescritas incluem os agonistas beta-2, os antimuscarínicos (anticolinérgicos) e ainda as metilxantinas ^{[118] [120]}.

Os agonistas beta-2 desempenham a sua função ao estimular seletivamente os recetores beta-2-adrenérgicos, resultando na elevação dos níveis de AMP cíclico, o que desencadeia no relaxamento da musculatura lisa dos brônquios ^{[118] [120]}.

Destacamos, assim, os agonistas beta-2 de curta duração (SABA), exemplificados pelo fenoterol, levalbuterol, salbutamol e terbutalina, cujos efeitos persistem por um período de 4 a 6 horas e os agonistas beta-2 de longa duração (LABA), a exemplo do Formoterol, salmeterol, indacaterol e olodaterol, cuja eficácia se estende por 12 ou mais horas ^{[118] [120]}.

Os antimuscarínicos (anticolinérgicos) exercem a sua ação como antagonistas de elevada afinidade dos recetores muscarínicos M3, expressos nas células do músculo liso das vias aéreas, bloqueando, desta forma, a ação broncoconstritora da acetilcolina ^{[118] [120]}.

Tal como os agonistas beta-2, os antimuscarínicos também se subdividem em formulações de curta duração (SAMA), representados pelo brometo de ipratrópio e brometo de oxitrópio e formulações de longa duração (LAMA), exemplificados pelo brometo de tiotrópio, Brometo de Glicopirrónio, brometo de aclidínio e brometo de umeclidínio ^{[118] [120]}.

Os efeitos exatos das metilxantinas continuam a ser tema de controvérsia, uma vez que estas promovem o relaxamento da musculatura lisa brônquica, possivelmente por atuarem como inibidores não seletivos da fosfodiesterase, no entanto também foram objeto de relatos diversas ações não broncodilatadoras ^{[118] [120]}.

Entrando no âmbito dos agentes anti-inflamatórios, a sua efetividade centra-se fundamentalmente na redução de exacerbações, com os corticosteroides inalados (ICS) a figurarem como os mais comumente empregados ^{[118] [120]}.

Contudo, a eficácia destes agentes revelou-se limitada quando administrados de forma isolada, sendo habitualmente utilizados em combinação com terapia broncodilatadora, especialmente em pacientes diagnosticados com DPOC de grau moderado a grave ^{[118] [120]}.

Os efeitos terapêuticos dos corticosteroides resultam da operação simultânea em múltiplas vias, principalmente a nível celular e na modulação da transcrição genética.

Estes desempenham um papel na redução da permeabilidade vascular, limitando o influxo de células inflamatórias para as vias aéreas, bem como na redução da hiperreatividade das mesmas, promovendo uma resposta mais controlada a estímulos irritantes ^{[118] [138]}.

Inibidores da fosfodiesterase-4 (PDE4), como o Roflumilaste e antibióticos, a exemplo da Azitromicina são outras das opções disponíveis ^{[118] [120]}.

3. Trixeo Aerosphere® (Formoterol + Brometo de Glicopirrónio + Budesonida)

3.1. Generalidades

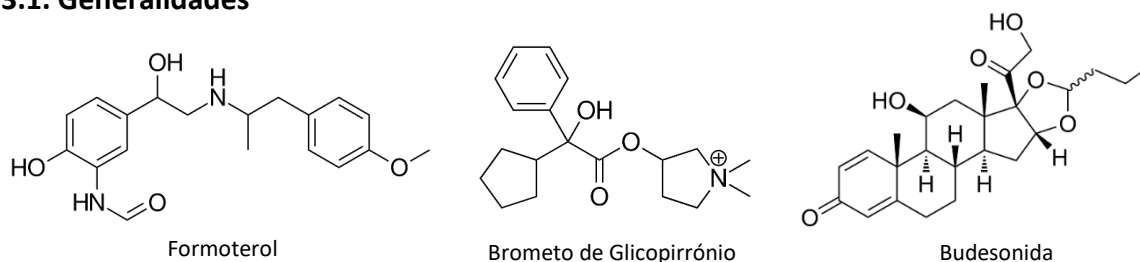


Figura 6 – Estruturas químicas do Formoterol, Brometo de Glicopirrónio e Budesonida. Retirada de [139-141].

Trixeo Aerosphere® consiste num inovador dispositivo inalador do tipo pMDI, que introduziu uma nova terapia combinada tripla fixa, disponível sob a forma de suspensão pressurizada para inalação. Essa combinação inclui um LABA (Formoterol), um LAMA (Brometo de Glicopirrónio) e um ICS (Budesonida) ^[142].



Figura 7 – Inalador Trixeo Aerosphere®. Retirada de [142].

Os inaladores do tipo pMDI (inalador pressurizado doseável) são dispositivos portáteis de administração múltipla que, quando acionados, libertam uma dose fixa e controlada do fármaco. Estes dispositivos empregam um cartucho pressurizado, totalmente hermético e inviolável, que abriga o fármaco na forma de suspensão ou solução e um gás propelente ^[117] ^[143].

Ao realizar a inalação por meio do aplicador bucal, o fármaco é conduzido pelo fluxo inspiratório para as vias respiratórias, sendo que pacientes que enfrentam desafios na sincronização entre o acionamento e a inalação têm a opção de utilizar Trixeo Aerosphere® com o auxílio de uma câmara expansora, assegurando, assim, a inalação eficaz do medicamento ^[117] ^[119].

Esta combinação de fármacos está indicada no tratamento de manutenção em doentes adultos diagnosticados com DPOC moderada a grave, que não respondem de forma satisfatória ao tratamento que inclui a associação de um corticosteroide inalado e um agonista beta-2 de longa duração ou a associação de um antagonista muscarínico de longa duração e um agonista beta-2 de longa duração ^[119].

Estudos científicos atestaram a eficácia do Trixeo Aerosphere®, evidenciando melhorias na função pulmonar, expressas pelo aumento do VEF1, além de contribuir para a redução da incidência de exacerbações da DPOC ^[144].

Cada dose libertada pelo dispositivo contém:

- 5 µg de Fumarato de Formoterol di-hidratado;
- 9 µg de Brometo de Glicopirrônio (equivalente a 7,2 µg de Glicopirrônio);
- 160 µg de Budesonida.

A dose recomendada e igualmente dose máxima recomendada compreende duas inalações, a serem administradas duas vezes ao dia, com uma administração dupla pela manhã e outra à noite ^[119].

3.2. Propriedades Farmacocinéticas

A farmacocinética de cada elemento nesta combinação farmacológica refletiu similitudes com os perfis observados quando cada uma das substâncias ativas foi administrada de forma isolada ^[119].

A etapa de absorção constitui o ponto inaugural na trajetória farmacocinética desta associação medicamentosa.

Na sequência da inalação deste fármaco por pacientes diagnosticados com DPOC, foi possível evidenciar que a concentração máxima (C_{max}) de Budesonida é alcançada entre os 20 e os 40 minutos, a de Glicopirrônio em cerca de 6 minutos e a de Formoterol entre os 40 e os 60 minutos (t_{max}) ^[119].

A instauração do estado estacionário ocorreu em aproximadamente 1 dia para a Budesonida, 3 dias para o Glicopirrônio e 2 dias para o Formoterol após administração repetida. O estado estacionário é entendido como o estado de equilíbrio estável onde a concentração do fármaco se mantém constante, uma vez que a taxa de eliminação passa a ser igual à taxa de biodisponibilidade ^{[98] [119]}.

A extensão da exposição, determinada pela AUC, revelou-se cerca de 1,3 vezes superior para Budesonida, 1,8 vezes superior para Glicopirrônio e 1,4 vezes superior para Formoterol quando comparada com a primeira administração ^[119].

Também os volumes aparentes de distribuição em concentrações estáveis diferem para os três componentes: 1200 L para a Budesonida, 5500 L para o Glicopirrônio e 2400 L para o Formoterol ^[119].

Relativamente à ligação às proteínas plasmáticas, observa-se que a Budesonida manifesta uma forte afinidade na ordem dos 90%, contrastando com o Glicopirrônio, cuja afinidade varia entre os 43% e 54% e no caso do Formoterol, entre os 46% e 58% ^[119].

No campo da biotransformação, sabe-se que a Budesonida é extensivamente metabolizada, aproximadamente em 90%, durante sua primeira passagem pelo fígado, pela CYP3A4. Este processo resulta na formação dos 2 principais metabolitos, 6beta-hidroxiBudesonida e 16alfa-hidroxiprednisolona, ambos caracterizados por uma atividade inferior a 1% da atividade da própria Budesonida ^[119].

No caso do Glicopirrônio, o metabolismo desempenha um papel menor na sua eliminação total, sendo CYP2D6 a enzima preponderante neste processo ^[119].

O metabolismo primário do Formoterol envolve glucuronidação direta e O-desmetilação, mediada principalmente por CYP2D6 e CYP2C, seguida de conjugação originando metabolitos inativos. Adicionalmente, vias metabólicas secundárias compreendem desformilação e conjugação com sulfato ^[119].

A Budesonida é predominantemente excretada na forma de metabolitos na urina, com uma pequena fração a ser eliminada nas fezes. A escassa presença deste fármaco na forma inalterada na urina é justificada pela extensa metabolização hepática, promovida pela enzima CYP3A4 ^[119].

Cerca de 85% do Glicopirrônio é excretado na forma inalterada na urina, visto que este não é sujeito a uma metabolização significativa ^[119].

No que concerne ao Formoterol, aproximadamente 60% do fármaco é excretado pela urina, enquanto cerca de 20% é eliminado através das fezes ^[119].

Os tempos de semivida de eliminação terminal revelam-se distintos, com a Budesonida a perdurar por aproximadamente 5 horas, o Glicopirrônio cerca de 15 horas e o Formoterol 10 horas ^[119].

3.3. Propriedades Farmacodinâmicas

Trixeo Aerosphere® é uma formulação farmacêutica que engloba um agonista beta-2 de ação prolongada, representado pelo Formoterol, um antagonista muscarínico de ação prolongada, representado pelo Brometo de Glicopirrônio e um corticosteroide inalado, representado pela Budesonida ^[119].

Os fármacos dotados de propriedades broncodilatadoras conferem efeitos vantajosos no VEF1, ao passo que os agentes anti-inflamatórios centram-se fundamentalmente na redução de exacerbações ^[118].

O Formoterol é um agonista beta-2-adrenérgico de longa duração de ação (LABA) que, quando administrado por inalação, induz um relaxamento rápido e duradouro da musculatura lisa dos brônquios em pacientes com obstrução reversível das vias respiratórias.

Os agonistas beta-2 desempenham a sua função ao ativar seletivamente os recetores beta-2-adrenérgicos, promovendo, assim, a estimulação da adenilato ciclase intracelular. Esta enzima, por sua vez, catalisa a conversão da Adenosina trifosfato (ATP) em Adenosina 3',5'- monofosfato cíclico (cAMP), resultando em um aumento nos níveis intracelulares de cAMP. Este aumento desencadeia a ativação da Proteína cinase A (PKA), que conduz a uma série de eventos resultando na redução do cálcio intracelular e culminando no relaxamento da musculatura lisa dos brônquios.

Além da broncodilatação, o Formoterol exhibe outros efeitos benéficos como a inibição da libertação de mediadores pró-inflamatórios e o aumento da atividade ciliar.

A ação broncodilatadora do Formoterol, dependente da dose, manifesta-se rapidamente e destaca-se pela sua prolongada duração, ultrapassando as 12 horas após uma única dose ^{[119] [139] [147]}.

O Glicopirrónio é categorizado como um antagonista muscarínico, também designado como anticolinérgico, de longa duração de ação (LAMA), com capacidade para bloquear de forma competitiva e reversível a ação da acetilcolina nos recetores muscarínicos. A sua ação demonstrou-se dependente da dose e apresentou uma duração prolongada, superior a 12 horas

Os nervos parassimpáticos emergem como a via neural predominante na promoção da broncoconstrição das vias aéreas, destacando-se o tônus colinérgico como um elemento essencial e reversível na obstrução do fluxo respiratório em indivíduos com DPOC.

Os recetores muscarínicos presentes no trato respiratório constituem os principais alvos dos fármacos antimuscarínicos (anticolinérgicos), a exemplo dos M1, M2 e M3.

O Glicopirrónio exerce a sua ação principalmente como antagonista dos recetores muscarínicos M3 expressos nas células do músculo liso das vias aéreas, para os quais apresenta elevada afinidade, bloqueando, desta forma, a ação broncoconstritora e secretora de muco, induzida pela acetilcolina ^{[119] [145] [146]}.

A Budesonida é reconhecida como um corticosteroide que, quando inalado, desencadeia uma resposta anti-inflamatória rápida nas vias respiratórias, dependente da dose.

Os efeitos terapêuticos da Budesonida resultam da operação simultânea em múltiplas vias. A nível celular, esta inibe o recrutamento e a atividade de células inflamatórias nas vias aéreas, como macrófagos, eosinófilos, linfócitos T, mastócitos e células dendríticas.

Esta possui também a capacidade de modular a transcrição genética, ao inibir a transcrição de genes pró-inflamatórios nas células epiteliais das vias aéreas, capazes de codificar diversas citocinas, agentes quimiotáticos, moléculas de adesão, enzimas e recetores inflamatórios, contribuindo, assim, para a diminuição da inflamação na parede das vias aéreas. Simultaneamente, é também capaz de promover a transcrição de genes anti-inflamatórios, a exemplo da anexina-1.

A Budesonida desempenha um papel na redução da permeabilidade vascular, limitando o influxo de células inflamatórias para as vias aéreas, bem como na redução da hiperreatividade das mesmas, promovendo uma resposta mais controlada a estímulos irritantes ^{[118] [138]}.

3.4. Estudos de eficácia clínica e segurança

Com o intuito de avaliar a eficácia e delinear o perfil de segurança de Trixeo Aerosphere® como uma promissora opção terapêutica destinada ao tratamento da DPOC moderada a muito grave, foram conduzidos dois ensaios clínicos de fase III de índole multinacional, multicêntrica, aleatorizada, de grupos paralelos e duplamente ocultada, denominados ETHOS e KRONOS ^{[119] [148]}.

Estes ensaios são parte integrante do programa de ensaios clínicos ATHENA Fase III, desenvolvido pela AstraZeneca com o propósito de avaliar este medicamento. Este programa abrangeu um total de 11 ensaios e contou com a participação de mais de 15500 doentes provenientes de diversas regiões geográficas do mundo ^{[119] [148]}.

Os participantes selecionados, situados na faixa etária entre os 40 e os 80 anos, apresentavam um quadro clínico de DPOC moderada a muito grave, para além de sintomática, evidenciada por uma pontuação igual ou superior a 10 no Teste de Avaliação da DPOC, denominado CAT (*COPD Assessment Test*), mesmo após terem sido submetidos a dois ou mais tratamentos inalatórios de manutenção durante um período mínimo de 6 semanas antes do recrutamento ^{[119] [150] [151]}.

CAT é um questionário projetado para avaliar o impacto da DPOC na vida quotidiana de um doente, bem como monitorizar a sua evolução ao longo do tempo ^[149].

Para além disso, os doentes apresentavam também histórico de tabagismo de pelo menos 10 maços por ano e registo documentado de pelo menos duas exacerbações moderadas ou pelo menos uma exacerbação moderada ou grave (se VEF1 inferior a 50% do valor previsto) ou pelo menos uma exacerbação grave (se VEF1 igual ou superior a 50% do valor previsto), no ano precedente ao recrutamento ^{[150] [151]}.

3.4.1. Ensaio ETHOS

ETHOS, conduzido ao longo de 52 semanas, englobou a participação de 8588 pacientes, sendo 60% do sexo masculino, com uma média de idade de 65 anos.

Os participantes foram aleatorizados em 4 grupos distintos, permitindo a comparação entre a administração (duas inalações duas vezes por dia) de duas terapias inalatórias triplas com diferentes doses de Budesonida e duas terapias inalatórias duplas, em doentes que apresentavam DPOC moderada a muito grave, com valores de VEF1 após broncodilatador igual ou superior a 25% e inferior a 65% do valor previsto ^{[119] [150] [152]}.

- Grupo TA: Budesonida/Brometo de Glicopirrónio/Fumarato de Formoterol pMDI (160/9/4,8 µg);
- Grupo BGF: Budesonida/Brometo de Glicopirrónio/Fumarato de Formoterol pMDI (80/9/4,8 µg);
- Grupo GF: Brometo de Glicopirrónio/Fumarato de Formoterol pMDI (9/4,8 µg);
- Grupo BF: Budesonida/Fumarato de Formoterol pMDI (160/4,8 µg).

O *endpoint* primário utilizado foi a taxa de exacerbações moderadas ou graves da DPOC, sendo que exacerbações moderadas foram definidas como aquelas que exigiram a administração de corticosteroides sistêmicos, antibióticos ou ambos, por um período mínimo de 3 dias, enquanto exacerbações graves foram definidas como aquelas que culminaram em hospitalização ou óbito [119] [150] [152].

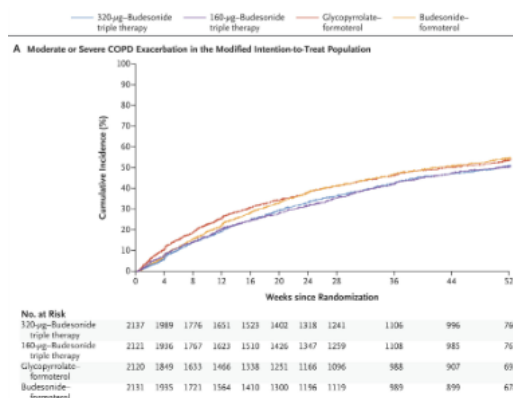


Figura 8 – Incidência cumulativa de exacerbações moderadas ou graves da DPOC ao longo do estudo. Retirada de [150].

Este estudo revelou uma redução estatisticamente significativa na incidência de exacerbações moderadas ou graves da DPOC nos grupos submetidos a terapias inalatórias triplas comparativamente com as terapias inalatórias duplas, bem como um prolongamento no intervalo até à primeira exacerbação moderada ou grave. É ainda relevante ressaltar que não foram observadas disparidades significativas entre os diferentes regimes de terapia tripla [119] [150] [152].

A taxa anual de exacerbações moderadas ou graves reduziu em 24% no grupo TA (taxa de 1,08 exacerbações por ano) em comparação com GF (1,42) e em 13% em comparação com BF (1,24), enquanto no grupo BGF (1,07) reduziu em 25% em comparação com GF (1,42) e em 14% em comparação com BF (1,24) [119] [150] [152].

A análise comparativa entre os regimes de terapia tripla e dupla evidenciou ainda progressos notáveis em diversos domínios adicionais, incluindo a função pulmonar (VEF1), o alívio dos sintomas, o aprimoramento da qualidade de vida associada ao estado de saúde específico da doença, bem como a redução da utilização de medicação de alívio [119] [150] [152].

3.4.2. Ensaio KRONOS

KRONOS, conduzido ao longo de 24 semanas, englobou a participação de 1902 pacientes, sendo 71% do sexo masculino, com uma média de idade de 65 anos.

Os participantes foram aleatorizados em 4 grupos distintos, permitindo a comparação entre a administração (duas inalações duas vezes por dia) de uma terapia inalatória tripla e três terapias inalatórias duplas, em doentes que apresentavam DPOC moderada a muito grave, com valores de VEF1 após broncodilatador igual ou superior a 25% e inferior a 80% do valor previsto [119] [151] [153].

- Grupo TA: Budesonida/Brometo de Glicopirrônio/Fumarato de Formoterol pMDI (160/9/4,8 µg);
- Grupo GF: Brometo de Glicopirrônio/Fumarato de Formoterol pMDI (9/4,8 µg);
- Grupo BF pMDI: Budesonida/Fumarato de Formoterol pMDI (160/4,8 µg).

- Grupo BF DPI: Budesonida/Fumarato de Formoterol DPI (Inalador de pó seco) (200/6 µg).

Os *endpoints* primários utilizados foram a área sob a curva do VEF1 durante as primeiras 4 horas após a administração (AUC_{0-4} VEF1) e a mudança em relação à linha de base do VEF1 no momento pré-dose matinal, ao longo das 24 semanas do estudo [119] [151] [153].

Ao longo de 24 semanas, TA pMDI demonstrou melhorias substanciais na função pulmonar (VEF1), conforme indicado pelos progressos significativos na AUC_{0-4} do VEF1 em comparação com BF pMDI (diferença da média dos mínimos quadrados (técnica de otimização matemática) de +104 mL) e BF DPI (+91 mL), além de uma melhoria não significativa comparativamente com GF pMDI (+16 mL) [119] [151] [153].

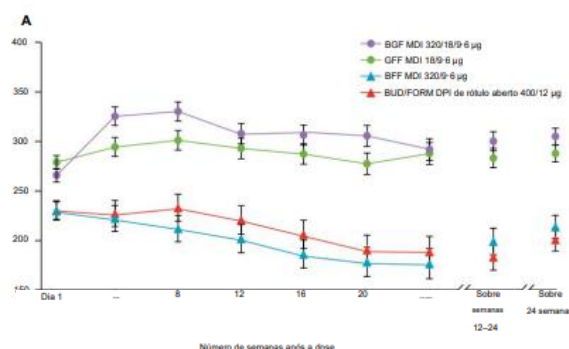


Figura 9 – AUC_{0-4} VEF1 ao longo das 24 semanas. Retirada de [151].

A mudança em relação à linha de base do VEF1 pré-dose matinal ao longo de 24 semanas foi significativamente melhorada pelo TA pMDI em comparação com GF pMDI (+22 mL), BF pMDI (+74 mL) e BF DPI (+59 mL) [119] [151] [153].

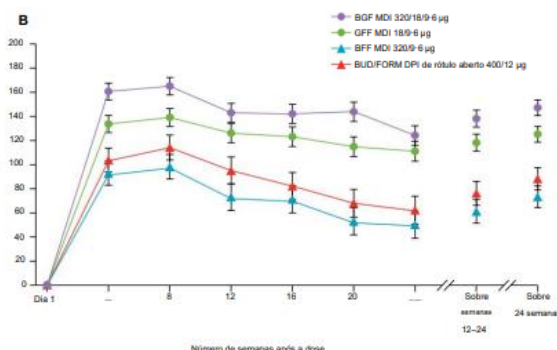


Figura 10 – Mudança em relação à linha de base do VEF1 pré-dose matinal ao longo de 24 semanas. Retirada de [151].

É relevante destacar que os benefícios observados na taxa anual de exacerbações moderadas ou graves da DPOC durante o período de 24 semanas no ensaio KRONOS foram, de forma geral, congruentes com os resultados alcançados no ensaio ETHOS [119] [151] [153].

3.5. Perfil de segurança

Trixeo Aerosphere® revelou-se, de forma geral, bem tolerado por pacientes com DPOC moderada a muito grave nos ensaios clínicos ETHOS e KRONOS, apresentando um perfil de segurança que se assemelha, em linhas gerais, aos padrões de segurança estabelecidos para os seus componentes de forma individualizada [154].

Os resultados evidenciaram uma consistência na incidência de reações adversas entre os diferentes grupos de tratamento, com aproximadamente 60% dos pacientes a relatarem eventos adversos. No ensaio ETHOS, cerca de 20% desses eventos foram classificados como graves, enquanto no ensaio KRONOS essa proporção foi de 9%. ^{[150] [151]}.

Segundo o seu RCM, as reações adversas mais comumente relatadas em pacientes submetidos ao tratamento com Trixeo Aerosphere® incluem pneumonia, cefaleia e infecção do trato urinário, com taxas de incidência de 4,6%, 2,7% e 2,7%, respetivamente, destacando-se ainda a ocorrência de outros eventos notificados com alguma frequência, como infecções do trato respiratório superior, candidíase oral, hiperglicemia, ansiedade, insónia, palpitações, disfonia, tosse, náuseas e espasmos musculares ^[119].

No ensaio ETHOS, a incidência de pneumonia confirmada ao longo das 52 semanas foi de 4,2% para TA pMDI, 3,5% para BGF pMDI, 2,3% para GF pMDI e 4,5% para BF pMDI. Nesse contexto, cinco casos fatais de pneumonia foram documentados ao longo do período de tratamento, sendo dois associados ao uso de BGF pMDI e três ao uso de GF pMDI ^{[150] [152]}.

No ensaio KRONOS, a incidência de eventos confirmados de pneumonia durante as 24 semanas foi de 1,9% para TA pMDI, 1,6% para GF pMDI, 1,9% para BF pMDI e 1,3% para BF DPI, sem ocorrência de óbitos associados a esses eventos ^{[151] [153]}.

Não foram conduzidos estudos de farmacocinética deste medicamento em pacientes com comprometimento hepático. Contudo, considerando que tanto a Budesonida como o Formoterol são predominantemente metabolizados pelo fígado, é plausível antecipar uma exposição aumentada em indivíduos com compromisso hepático grave ^[119].

Nesse contexto, deve existir uma avaliação criteriosa, reservando-se a sua utilização apenas quando os benefícios terapêuticos esperados superam os riscos associados, sendo crucial implementar um regime de vigilância rigorosa para deteção precoce de possíveis reações adversas. Por outro lado, pacientes com compromisso hepático de grau leve a moderado podem receber a dose recomendada com segurança ^[119].

Considerando que o Glicopirrónio é predominantemente excretado através dos rins, não é expectável que o comprometimento hepático resulte em uma exposição sistémica que represente um risco à segurança do paciente.

De forma a avaliar o impacto do comprometimento renal na exposição à Budesonida, Glicopirrónio e Formoterol durante um período de 24 semanas foi realizada uma análise farmacocinética populacional ^[119].

Durante essa análise, foram efetuadas simulações da exposição sistémica em indivíduos diagnosticados com DPOC e compromisso renal moderado a grave, que apontaram para um aumento aproximado de 68% na exposição ao Glicopirrónio quando comparado a indivíduos também portadores de DPOC mas com função renal normal. Além disso, foi constatado que a função renal não interfere na exposição à Budesonida ou ao Formoterol ^[119].

Indivíduos diagnosticados com DPOC, que apresentem peso corporal reduzido e comprometimento moderado a grave da função renal, podem experimentar uma exposição sistémica ao Glicopirrónio aproximadamente duplicada ^[119].

À luz das observações efetuadas, concluiu-se que indivíduos que enfrentam comprometimento renal grave, inclusive aqueles que sofrem de doença renal em fase terminal e requerem diálise, devem ser submetidos ao tratamento com este medicamento somente quando os benefícios terapêuticos esperados superam os potenciais riscos associados, sendo crucial implementar um regime de vigilância rigorosa para detecção precoce de possíveis reações adversas. Por outro lado, pacientes com compromisso renal de grau leve a moderado podem receber a dose recomendada com segurança ^[119].

Com base em estudos *in vitro*, foi observada uma baixa probabilidade de interações metabólicas ocorrerem.

A metabolização da Budesonida é predominantemente mediada pela enzima CYP3A4 e portanto está desaconselhada a sua coadministração com inibidores fortes dessa enzima, como o itraconazol, o cetoconazol e os inibidores da protease do VIH, devido ao risco acrescido de reações adversas associadas aos corticosteroide ^[119].

A administração concomitante destes fármacos apenas deve ser considerada quando os benefícios terapêuticos esperados superam os potenciais riscos associados, sendo crucial implementar um regime de vigilância rigorosa para detecção precoce de possíveis reações adversas associadas aos corticosteroides ^[119].

O Glicopirrónio, sendo um substrato dos transportadores OCT2 (transportador de catiões orgânicos 2) e MATE1/2K (transportador de extrusão de múltiplos fármacos e toxinas), quando coadministrado com cimetidina, um inibidor desses mesmos transportadores, verifica-se um aumento de 22% na sua exposição sistémica, ao passo que a sua depuração é reduzida em 23% ^[119].

A coadministração de bloqueadores beta-adrenérgicos pode interferir com o efeito do Formoterol, diminuindo a sua eficácia terapêutica. Desta forma, é prudente evitar o uso combinado desses fármacos, a menos que os benefícios esperados justifiquem os potenciais riscos associados, priorizando, nesse cenário, bloqueadores beta-adrenérgicos cardioseletivos ^[119].

A coadministração de Trixeo Aerosphere® com outros medicamentos que contenham anticolinérgicos e/ou agonistas beta-2-adrenérgicos de longa duração não foi objeto de estudo e, por conseguinte, não é aconselhada, devido ao risco potencial de efeitos aditivos e à possibilidade de intensificação das reações adversas associadas aos antagonistas muscarínicos e/ou agonistas beta-2-adrenérgicos inalados ^[119].

4. Conclusão

A DPOC emerge como uma doença heterogénea e progressiva caracterizada por sintomas respiratórios crónicos, que afeta aproximadamente 10,3% da população mundial, assumindo-se como a terceira principal causa de morte no mundo.

Esta decorre de anomalias nas vias aéreas que provocam obstrução do fluxo aéreo, inflamação exacerbada nos pulmões, danos no tecido pulmonar e estreitamento das vias respiratórias, resultando em dificuldades respiratórias significativas. A DPOC apresenta-se em duas condições predominantes: a Bronquite Crónica e o Enfisema Pulmonar.

Os sintomas relatados pelos pacientes com DPOC incluem tosse persistente com produção de muco, dispneia, sibilos, sensação de aperto no peito, fadiga e propensão a infecções respiratórias recorrentes.

A DPOC emerge como resultado da interação complexa entre fatores ambientais e fatores inerentes ao hospedeiro, sendo o tabagismo o principal fator de risco para o desenvolvimento desta doença.

A inalação de partículas nocivas promove a estimulação da produção de muco e obstrução do fluxo aéreo e desencadeia uma inflamação crônica nas vias aéreas.

Embora seja uma doença sem cura, esta é passível de prevenção e tratamento. Os broncodilatadores, como os agonistas beta-2, os antimuscarínicos e as metilxantinas, são a base do tratamento farmacológico da DPOC e exibem efeitos benéficos no VEF1, enquanto os agentes anti-inflamatórios, como os corticosteroides inalados, centram a sua efetividade na redução de exacerbações.

Trixeo Aerosphere® é um dispositivo inalador inovador do tipo pMDI que oferece uma terapia combinada tripla fixa, contendo um LABA (Formoterol), um LAMA (Brometo de Glicopirrônio) e um ICS (Budesonida), destinado ao tratamento de manutenção em pacientes adultos com DPOC moderada a grave.

Formoterol atua como agonista beta-2-adrenérgico de longa duração, promovendo o relaxamento da musculatura lisa dos brônquios através da estimulação seletiva dos recetores beta-2-adrenérgicos.

Glicopirrônio é um antagonista muscarínico de longa duração, que exerce o seu efeito ao bloquear os recetores muscarínicos M3 nas vias aéreas, inibindo assim a ação broncoconstritora da acetilcolina.

Budesonida, por sua vez, é um corticosteroide reconhecido pela sua rápida ação anti-inflamatória nas vias respiratórias quando inalado.

A farmacocinética de cada componente da combinação farmacológica refletiu similitudes com os perfis observados quando administrados isoladamente.

Com o intuito de avaliar a eficácia e delinear o perfil de segurança de Trixeo Aerosphere®, foram conduzidos dois ensaios clínicos de fase III, ETHOS e KRONOS.

No estudo ETHOS, foi observada uma redução na incidência de exacerbações moderadas a graves da DPOC, bem como um prolongamento no intervalo até à primeira exacerbação moderada ou grave, enquanto no ensaio KRONOS foram verificadas melhorias na função pulmonar (VEF1).

Este inalador revelou-se seguro e bem tolerado por pacientes com DPOC moderada a muito grave, no entanto, podem ocorrer efeitos adversos, como pneumonia, cefaleia e infecção do trato urinário.

Em conclusão, Trixeo Aerosphere® emerge como uma abordagem terapêutica promissora e inovadora no tratamento da DPOC ao combinar três agentes farmacológicos distintos, com mecanismos de ação complementares, num único dispositivo inalatório.

A sua eficácia e perfil de segurança conferem-lhe um estatuto de destaque neste cenário terapêutico, ao proporcionar melhorias significativas na função pulmonar e na redução da incidência de exacerbações.

Conclusão global

O estágio curricular constituiu uma etapa vital na minha formação como futuro profissional de saúde, proporcionando uma oportunidade única para a consolidação e aplicação prática dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Esta experiência facilitou uma compreensão mais profunda dos desafios e responsabilidades inerentes à prática farmacêutica.

Esta foi uma jornada de descoberta e crescimento tanto no âmbito profissional quanto pessoal, permitindo-me aprimorar competências interpessoais essenciais, como comunicação, adaptabilidade, cooperação em equipa e resolução de problemas.

Adicionalmente, compreendi que a profissão farmacêutica é intrinsecamente dinâmica e está em constante evolução, impulsionada por avanços científicos, tecnológicos, bem como pelas constantes mudanças nas necessidades de saúde da população.

Desta forma, permanecer na vanguarda dessa transformação requer um compromisso contínuo com a aprendizagem e a atualização constante, de forma a garantir a excelência na prestação de cuidados farmacêuticos, assim como na resposta eficaz aos desafios emergentes na área da saúde.

Estagiar tanto em farmácia hospitalar quanto em farmácia comunitária foi uma experiência enriquecedora, evidenciando a ampla versatilidade e adaptabilidade que os farmacêuticos demonstram.

Essa oportunidade proporcionou uma imersão prática e direta nos diferentes serviços e dinâmicas operacionais de cada ambiente, permitindo uma perceção mais detalhada das complexidades e exigências específicas de cada um.

Bibliografia

- [1] ITF Healthvita (2017). Resumo das Características do Medicamento, Toseína. [online] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>.
- [2] Singu, B. and Verbeeck, R.K. (2021). Should Codeine Still be Considered a WHO Essential Medicine? *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 24, 329–335. doi:<https://doi.org/10.18433/jpps31639>.
- [3] DrugBank (2023). Codeine. [online] Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00318> [Accessed 16 Apr. 2024].
- [4] Peechakara, B., Tharp, J. and Gupta, M. (2023). Codeine. StatPearls Publishing. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526029/>.
- [5] Garcin, L., Le Roch, M., Agbessi, C., Lobut, J., Lecoœur, A. and Benoist, G. (2016). Purple drank: A dangerous cocktail. *Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie*, [online] 23(11), 1165–1168. doi:<https://doi.org/10.1016/j.arcped.2016.08.007>.
- [6] Bovill, J.G. (1997). Mechanisms of actions of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *European Journal of Anaesthesiology. Supplement*, 15, 9–15. doi:<https://doi.org/10.1097/00003643-199705001-00003>.
- [7] Pathan, H. and Williams, J. (2012). Basic opioid pharmacology: an update. *British Journal of Pain*, 6(1), 11–16. doi:<https://doi.org/10.1177/2049463712438493>.
- [8] Boyer, E. and Burns, J. (2013). Antitussives and substance abuse. *Substance Abuse and Rehabilitation*, 4, 75–82. doi:<https://doi.org/10.2147/sar.s36761>.
- [9] Drugs.com (2023). Codeine. [online] Available at: <https://www.drugs.com/codeine.html> [Accessed 16 Apr. 2024].
- [10] Mack, D.R. (2005). Probiotics. *Canadian family physician*, [online] 51(11), 1455–7, 1462–4. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1479485/>.
- [11] Butel, M. (2014). Probiotics, gut microbiota and health. *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44(1), 1–8. doi:<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2013.10.002>.
- [12] Biocodex (2023). Resumo das Caraterísticas do Medicamento, UL-250. [online] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [13] Mekonnen, S., Merenstein, D., Fraser, C. and Marco, M. (2020). Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Current Opinion in Biotechnology*, 61, 226–234. doi:<https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.01.005>.
- [14] Nemeth, V. and Pfléghaar, N. (2022). Diarrhea. StatPearls Publishing. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448082/>.
- [15] Dahiya, D. and Nigam, P. (2023). Antibiotic-Therapy-Induced Gut Dysbiosis Affecting Gut Microbiota—Brain Axis and Cognition: Restoration by Intake of Probiotics and Synbiotics.

- International Journal of Molecular Sciences, [online] 24(4), 3074. doi:<https://doi.org/10.3390/ijms24043074>.
- [16] Jandhyala, S.M. (2015). Role of the Normal Gut Microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, [online] 21(29), 8787. doi:<https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>.
- [17] Plaza-Diaz, J., Ruiz-Ojeda, F.J., Gil-Campos, M. and Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, [online] 10(1), S49–S66. doi:<https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>.
- [18] Shin, J. and Saadabadi, A. (2022). Trazodone. StatPearls Publishing. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470560/>.
- [19] Fagiolini, A., Comandini, A., Dell’Osso, M.C. and Kasper, S. (2012). Rediscovering Trazodone for the Treatment of Major Depressive Disorder. *CNS Drugs*, [online] 26(12), 1033–1049. doi:<https://doi.org/10.1007/s40263-012-0010-5>.
- [20] DrugBank (2023). Hydroxyzine. [online] Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00557> [Accessed 19 Apr. 2024].
- [21] Angelini Pharma (2020). Resumo das Características do Medicamento, Triticum AC. [online] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [22] UCB Pharma (2023). Resumo das Características do Medicamento, Atarax. [online] Available at: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>.
- [23] DrugBank (2023). Trazodone. [online] Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00656> [Accessed 19 Apr. 2024].
- [24] Kenakin, T.P. (2017). Drug Antagonism. *Pharmacology in Drug Discovery and Development*, [online] 2, 65–100. doi:<https://doi.org/10.1016/b978-0-12-803752-2.00004-1>.
- [25] Thangam, E.B., Jemima, E.A., Singh, H., Baig, M.S., Khan, M., Mathias, C.B., Church, M.K. and Saluja, R. (2018). The Role of Histamine and Histamine Receptors in Mast Cell-Mediated Allergy and Inflammation: The Hunt for New Therapeutic Targets. *Frontiers in Immunology*, [online] 9(1873). doi:<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01873>.
- [26] Afzal, M., Khalid, N., Abdullah, M., ul-Haiy, A. and Michael, P. (2023). Hydroxyzine-Induced Torsade De Pointes: A Case Report and a Literature Review. *Cureus*. [online] doi:<https://doi.org/10.7759/cureus.41588>.
- [27] Zitron, E., Kiesecker, C., Scholz, E., Luck, S., Bloehs, R., Kathofer, S., Thomas, D., Kiehn, J., Kreye, V., Katus, H., Schoels, W. and Karle, C. (2004). Inhibition of cardiac HERG potassium channels by the atypical antidepressant trazodone. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology*, [online] 370(2). doi:<https://doi.org/10.1007/s00210-004-0952-3>.
- [28] Thomas, D., Karle, C. and Kiehn, J. (2006). The Cardiac hERG/IKr Potassium Channel as Pharmacological Target: Structure, Function, Regulation, and Clinical Applications. *Current Pharmaceutical Design*, [online] 12(18), 2271–2283. doi:<https://doi.org/10.2174/138161206777585102>.
- [29] Drugs.com (2023). Interactions between Trazodone and Hydroxyzine. [online] Available at: https://www.drugs.com/interactions-check.php?drug_list=1303-0 [Accessed 23 Apr. 2024].

- [30] Sousa, A., Martins, C., Freitas, O. and Lourenço, R. (2003). Manual de Nutrição Artificial. [online] Ordem dos Farmacêuticos. Available at: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_nutricao_artificial_10899468435b8ff97899d4e.pdf.
- [31] Infarmed (2022). Deliberação no 57/CD/2022. [online] Available at: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/manual_nutricao_artificial_10899468435b8ff97899d4e.pdf.
- [32] Reber, E., Messerli, M., Stanga, Z. and Mühlebach, S. (2019). Pharmaceutical Aspects of Artificial Nutrition. *Journal of Clinical Medicine*, [online] 8(11), 2017. doi:<https://doi.org/10.3390/jcm8112017>.
- [33] Pertkiewicz, M., Cosslett, A., Mühlebach, S. and Dudrick, S.J. (2009). Basics in clinical nutrition: Stability of parenteral nutrition admixtures. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, [online] 4(3), e117–e119. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2009.01.010>.
- [34] U.S. Food and Drug Administration (2018). Understanding Unapproved Use of Approved Drugs ‘Off Label’. [online] Available at: <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-options/understanding-unapproved-use-approved-drugs-label> [Accessed 29 Apr. 2024].
- [35] Jain, R., Yadav, D., Puranik, N., Guleria, R. and Jin, J.-O. (2020). Sarcoidosis: Causes, Diagnosis, Clinical Features, and Treatments. *Journal of Clinical Medicine*, [online] 9(4), 1081. doi:<https://doi.org/10.3390/jcm9041081>.
- [36] Domingues, V. (2021). Sarcoidose. [online] Available at: <https://www.saudebemestar.pt/pt/medicina/medicina-interna/sarcoidose/> [Accessed 30 Apr. 2024].
- [37] Baughman, R.P., Valeyre, D., Korsten, P., Mathioudakis, A.G., Wuyts, W.A., Wells, A., Rottoli, P., Nunes, H., Lower, E.E., Judson, M.A., Israel-Biet, D., Grutters, J.C., Drent, M., Culver, D.A., Bonella, F., Antoniou, K., Martone, F., Quadder, B., Spitzer, G. and Nagavci, B. (2021). ERS clinical practice guidelines on treatment of sarcoidosis. *European Respiratory Journal*. [online] doi:<https://doi.org/10.1183/13993003.04079-2020>.
- [38] Aguiar, M., Marçal, N., Mendes, A. and Almeida, A. (2011). Infliximab no tratamento da sarcoidose - Experiência de um hospital central. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, [online] 17(2), 85–93. doi:[https://doi.org/10.1016/s0873-2159\(11\)70020-4](https://doi.org/10.1016/s0873-2159(11)70020-4).
- [39] Doty, J., Mazur, J. and Judson, M. (2005). Treatment of Sarcoidosis With Infliximab. *Chest*, [online] 127(3), 1064–1071. doi:<https://doi.org/10.1378/chest.127.3.1064>.
- [40] Sakkat, A., Cox, G., Khalidi, N., Larche, M., Beattie, K., Renzoni, E.A., Morar, N., Kouranos, V., Kolb, M. and Hambly, N. (2022). Infliximab therapy in refractory sarcoidosis: a multicenter real-world analysis. *Respiratory Research*, [online] 23(1). doi:<https://doi.org/10.1186/s12931-022-01971-5>.

- [41] Pereira, C.A. (2002). Espirometria. *Jornal de Pneumologia*, [online] 28(3). Available at: https://cdn.publisher.gn1.link/jornaldepneumologia.com.br/pdf/Suple_139_45_11%20Espirometria.pdf.
- [42] Janssen Biologics (1999). Resumo das Características do Medicamento, Remicade. [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf
- [43] Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil (2023). Cancro da Bexiga. [online] Available at: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/alguns-tipos-de-cancro/cancro-da-bexiga/> [Accessed 13 May 2024].
- [44] BC Cancer (2008). Bladder. [online] Available at: <http://www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-management-manual/genitourinary/bladder> [Accessed 14 May 2024].
- [45] Maes, K. (2019). Cancro da bexiga. [online] Available at: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/cancro-bexiga-sintomas-tratamentos> [Accessed 14 May 2024].
- [46] Janssen (2023). Cancro da Bexiga. [online] Available at: <https://www.janssencomigo.pt/pt-pt/cancro/cancro-da-bexiga> [Accessed 14 May 2024].
- [47] Green, J., Fuge, O., Allchorne, P. and Vasdev, N. (2015). Immunotherapy for bladder cancer. *Research and Reports in Urology*, [online] 7, 65–79. doi:<https://doi.org/10.2147/rru.s63447>.
- [48] Guallar-Garrido, S. and Julián, E. (2020). Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Therapy for Bladder Cancer: An Update. *ImmunoTargets and Therapy*, [online] 9, 1–11. doi:<https://doi.org/10.2147/itt.s202006>.
- [49] Babjuk, M., Burger, M., Capoun, O., Cohen, D., Compérat, E., Escrig, J., Gontero, P., Liedberg, F., Masson-Lecomte, A., Mostafid, A., Palou, J., van Rhijn, B., Rouprêt, M., Shariat, S., Seisen, T., Soukup, V. and Sylvester, R. (2021). European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). *European Urology*, [online] 81(1), 75–94. doi:<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.010>.
- [50] Medac (2023). Resumo das Características do Medicamento, BCG-medac. [online] Available at: https://www.medac.eu/fileadmin/user_upload/medac-eu/SPCs/Portugal/BCG-medac-spc-pt.pdf.
- [51] Babaian, K. (2022). Bacillus Calmette-Guérin Immunotherapy for Bladder Cancer Overview of BCG Immunotherapy. [online] Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1950803-overview#a2> [Accessed 16 May 2024].
- [52] Han, J., Gu, X., Li, Y. and Wu, Q. (2020). Mechanisms of BCG in the treatment of bladder cancer - current understanding and the prospect. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [online] 129. doi:<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110393>.
- [53] Santos, J.C., Rolim, N., Rodrigues, T., Lopes, F., Mota, R.L., Covita, A., Soares, M.J., Monteiro, P., Canhoto, A., Nogueira, R. and Monteiro, H. (2014). Terapêutica intravesical com bacilo de Calmette-Guérin no tratamento do carcinoma da bexiga / o que sabemos até agora. *Acta Urológica Portuguesa*, [online] 31(3), 75–81. doi:[https://doi.org/10.1016/S2341-4022\(14\)50054-7](https://doi.org/10.1016/S2341-4022(14)50054-7).

- [54] Powles, T., Bellmunt, J., Comperat, E., De Santis, M., Huddart, R., Loriot, Y., Necchi, A., Valderrama, B.P., Ravaud, A., Shariat, S.F., Szabados, B., van der Heijden, M.S. and Gillessen, S. (2022). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, [online] 33(3), 244–258. doi:<https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.11.012>.
- [55] BC Cancer (2022). BCG Monograph. [online] Available at: http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/Drug%20Index/BCG_monograph.pdf.
- [56] World Health Organization (2022). Mental disorders. [online] Available at: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders> [Accessed 21 May 2024].
- [57] Gedeon Richter (2017). Resumo das Características do Medicamento, Reagila. [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/reagila-epar-product-information_pt.pdf.
- [58] World Health Organization (2022). Schizophrenia. [online] Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia> [Accessed 21 May 2024].
- [59] Gouveia, M., Ascensão, R., Fiorentino, F., Pascoal, J., Costa, J. and Borges, M. (2017). O custo e a carga da Esquizofrenia em Portugal em 2015. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*, [online] 4(3). doi:[https://doi.org/10.21035/ijcnmh.2017.4\(suppl.3\).s13](https://doi.org/10.21035/ijcnmh.2017.4(suppl.3).s13).
- [60] CUF (2023). Esquizofrenia. [online] Available at: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/Esquizofrenia> [Accessed 21 May 2024].
- [61] Mayo Clinic (2023). Schizophrenia. [online] Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/schizophrenia/symptoms-causes/syc-20354443> [Accessed 21 May 2024].
- [62] National Institute of Mental Health (2023). Schizophrenia. [online] Available at: <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/schizophrenia> [Accessed 22 May 2024].
- [63] Owen, M.J., Sawa, A. and Mortensen, P.B. (2016). Schizophrenia. *The Lancet*, [online] 388(10039), 86–97. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)01121-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)01121-6).
- [64] Torres, F. (2023). What is schizophrenia? [online] Available at: <https://www.psychiatry.org/patients-families/schizophrenia/what-is-schizophrenia> [Accessed 22 May 2024].
- [65] Kahn, R.S., Sommer, I.E., Murray, R.M., Meyer-Lindenberg, A., Weinberger, D.R., Cannon, T.D., O'Donovan, M., Correll, C.U., Kane, J.M., van Os, J. and Insel, T.R. (2015). Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*, [online] 1. doi:<https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.67>.
- [66] American Psychiatric Association (2020). The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients With Schizophrenia. American Psychiatric Association, [online] 3. doi:<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890424841>.
- [67] Cleveland Clinic (2023). Schizophrenia. [online] Available at: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/4568-schizophrenia> [Accessed 27 May 2024].
- [68] Sociedade Portuguesa de Psiquiatria e Saúde Mental (2023). Esquizofrenia. [online] Available at: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/Esquizofrenia/> [Accessed 27 May 2024].

- [69] Patel, K.R., Cherian, J., Gohil, K. and Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacy and Therapeutics*, [online] 39(9), 638–645. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4159061/>.
- [70] Yang, A. and Tsai, S.-J. (2017). New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis. *International Journal of Molecular Sciences*, [online] 18(8). doi:<https://doi.org/10.3390/ijms18081689>.
- [71] Howes, O.D., Kambeitz, J., Kim, E., Stahl, D., Slifstein, M., Abi-Dargham, A. and Kapur, S. (2012). The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment. *Archives of General Psychiatry*, [online] 69(8). doi:<https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2012.169>.
- [72] Stępnicki, P., Kondej, M. and Kaczor, A.A. (2018). Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*, [online] 23(8). doi:<https://doi.org/10.3390/molecules23082087>.
- [73] Lau, C.-I., Wang, H.-C., Hsu, J.-L. and Liu, M.-E. (2013). Does the dopamine hypothesis explain schizophrenia? *Reviews in the Neurosciences*, [online] 24(4), 389–400. doi:<https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0011>.
- [74] Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Biela, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., Bogerts, B., Braun, K., Jankowski, Z., Kumaratilake, J., Henneberg, M. and Gos, T. (2014). The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, [online] 5(47). doi:<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2014.00047>.
- [75] Luedtke, R., Rangel-Barajas, C., Malik, M., Reichert, D. and Mach, R. (2015). Bitropic D3 Dopamine Receptor Selective Compounds as Potential Antipsychotics. *Current Pharmaceutical Design*, [online] 21(26), 3700–3724. doi:<https://doi.org/10.2174/1381612821666150724100830>.
- [76] Gross, G., Wicke, K. and Drescher, K. (2012). Dopamine D3 receptor antagonism - still a therapeutic option for the treatment of schizophrenia. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, [online] 386(2), 155–166. doi:<https://doi.org/10.1007/s00210-012-0806-3>.
- [77] Kapur, S. (2003). Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, [online] 160(1), 13–23. doi:<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.1.13>.
- [78] Howes, O. and Nour, M. (2016). Dopamine and the aberrant salience hypothesis of schizophrenia. *World Psychiatry*, [online] 15(1), 3–4. doi:<https://doi.org/10.1002/wps.20276>.
- [79] Ribeiro, J. (2013). Do emotions drive psychosis? *Revista do Serviço de Psiquiatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE*, [online] 10(2), 37–56. doi:<https://doi.org/10.25752/psi.3226>.
- [80] Kapur, S. and Remington, G. (1996). Serotonin-dopamine interaction and its relevance to schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, [online] 153(4), 466–476. doi:<https://doi.org/10.1176/ajp.153.4.466>.
- [81] Eggers, A.E. (2013). A serotonin hypothesis of schizophrenia. *Medical Hypotheses*, [online] 80(6), 791–794. doi:<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.03.013>.
- [82] Bressan, R.A. and Pilowsky, L.S. (2003). Glutamatergic hypothesis of schizophrenia. *Brazilian Journal of Psychiatry*, [online] 25(3), 177–183. doi:<https://doi.org/10.1590/S1516-44462003000300011>.

- [83] Kim, J.S., Kornhuber, H.H., Schmid-Burgk, W. and Holzmüller, B. (1980). Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neuroscience Letters*, [online] 20(3), 379–382. doi:[https://doi.org/10.1016/0304-3940\(80\)90178-0](https://doi.org/10.1016/0304-3940(80)90178-0).
- [84] Moghaddam, B. (2003). Bringing Order to the Glutamate Chaos in Schizophrenia. *Neuron*, [online] 40(5), 881–884. doi:[https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00757-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00757-8).
- [85] Farber, N. (2003). The NMDA Receptor Hypofunction Model of Psychosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, [online] 1003(1), 119–130. doi:<https://doi.org/10.1196/annals.1300.008>.
- [86] Uhlhaas, P.J. and Singer, W. (2010). Abnormal neural oscillations and synchrony in schizophrenia. *Nature Reviews Neuroscience*, [online] 11(2), 100–113. doi:<https://doi.org/10.1038/nrn2774>.
- [87] de Jonge, J.C., Vinkers, C.H., Hulshoff Pol, H.E. and Marsman, A. (2017). GABAergic Mechanisms in Schizophrenia: Linking Postmortem and In Vivo Studies. *Frontiers in Psychiatry*, [online] 8. doi:<https://doi.org/10.3389/fpsyt.2017.00118>.
- [88] Pereira, E. (2023). Esquizofrenia. [online] Available at: <https://www.saudebemestar.pt/pt/medicina/psiquiatria/Esquizofrenia/> [Accessed 1 Jun. 2024].
- [89] Li, P., L. Snyder, G. and E. Vanover, K. (2016). Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, [online] 16(29), 3385–3403. doi:<https://doi.org/10.2174/1568026616666160608084834>.
- [90] Hebebrand, K. (2023). What Are Extrapyrarnidal Effects? [online] Available at: <https://www.webmd.com/schizophrenia/what-are-extrapyrarnidal-effects> [Accessed 2 Jun. 2024].
- [91] DrugBank (2023). Cariprazine. [online] Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06016> [Accessed 2 Jun. 2024].
- [92] Gedeon Richter (2017). European Commission approved Reagila® (cariprazine) for the treatment of schizophrenia. [online] Available at: <https://www.gedeonrichter.pl/en/komunikaty/european-commission-approved-reagila-cariprazine-for-the-treatment-of-schizophrenia/> [Accessed 2 Jun. 2024].
- [93] Edinoff, A., Ruoff, M.T., Ghaffar, Y.T., Rezayev, A., Jani, D., Kaye, A.M., Cornett, E.M., Kaye, A.D., Viswanath, O. and Urits, I. (2020). Cariprazine to Treat Schizophrenia and Bipolar Disorder in Adults. *Psychopharmacology Bulletin*, [online] 50(4), 83–117. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7511151/>.
- [94] Periclou, A., Phillips, L., Ghahramani, P., Kapás, M., Carrothers, T. and Khariton, T. (2020). Population Pharmacokinetics of Cariprazine and its Major Metabolites. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, [online] 46(1), 53–69. doi:<https://doi.org/10.1007/s13318-020-00650-4>.
- [95] Kiss, B., Némethy, Z., Fazekas, K., Kurkó, D., Gyertyán, I., Ságghy, K., Laszlovszky, I., Farkas, B., Kirschner, N., Bolf-Terjéki, E., Balázs, O. and Lendvai, B. (2019). Preclinical pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of the major metabolites of cariprazine. *Drug Design, Development and Therapy*, [online] 13, 3229–3248. doi:<https://doi.org/10.2147/dddt.s188760>.

- [96] Citrome, L. (2013). Cariprazine: chemistry, pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism, clinical efficacy, safety, and tolerability. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, [online] 9(2), 193–206. doi:<https://doi.org/10.1517/17425255.2013.759211>.
- [97] Rege, S. (2023). Cariprazine - Mechanism of Action | Psychopharmacology | Clinical Application. [online] Available at: https://psychscenehub.com/psychinsights/cariprazine-mechanism-of-action-psychopharmacology-clinical-application/#google_vignette [Accessed 2 Jun. 2024].
- [98] Wadhwa, R.R. and Cascella, M. (2023). Steady State Concentration. StatPearls Publishing. [online] Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553132/>.
- [99] Laszlovszky, I., Barabáßy, Á. and Németh, G. (2021). Cariprazine, A Broad-Spectrum Antipsychotic for the Treatment of Schizophrenia: Pharmacology, Efficacy, and Safety. *Advances in Therapy*, [online] 38(7), 3652–3673. doi:<https://doi.org/10.1007/s12325-021-01797-5>.
- [100] Garnock-Jones, K.P. (2017). Cariprazine: A Review in Schizophrenia. *CNS Drugs*, [online] 31(6), 513–525. doi:<https://doi.org/10.1007/s40263-017-0442-z>.
- [101] Kiss, B., Horváth, A., Némethy, Z., Schmidt, É., Laszlovszky, I., Bugovics, G., Fazekas, K., Hornok, K., Orosz, S., Gyertyán, I., Ágai-Csongor, É., Domány, G., Tihanyi, K., Adham, N. and Szombathelyi, Z. (2010). Cariprazine (RGH-188), a Dopamine D3 Receptor-Preferring, D3/D2 Dopamine Receptor Antagonist–Partial Agonist Antipsychotic Candidate: In Vitro and Neurochemical Profile. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, [online] 333(1), 328–340. doi:<https://doi.org/10.1124/jpet.109.160432>.
- [102] Stahl, S.M., Laredo, S. and Morrisette, D.A. (2020). Cariprazine as a treatment across the bipolar I spectrum from depression to mania: mechanism of action and review of clinical data. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, [online] 10. doi:<https://doi.org/10.1177/2045125320905752>.
- [103] Correll, C. and Schooler, N. (2020). Negative symptoms in schizophrenia: A review and clinical guide for recognition, assessment, and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, [online] 16(1), 519–534. doi:<https://doi.org/10.2147/ndt.s225643>.
- [104] Stahl, S.M. (2016). Mechanism of action of cariprazine. *CNS spectrums*, [online] 21(2), 123–127. doi:<https://doi.org/10.1017/S1092852916000043>.
- [105] Girgis, R.R., Slifstein, M., D’Souza, D., Lee, Y., Periclou, A., Ghahramani, P., Laszlovszky, I., Durgam, S., Adham, N., Nabulsi, N., Huang, Y., Carson, R.E., Kiss, B., Kapás, M., Abi-Dargham, A. and Rakhit, A. (2016). Preferential binding to dopamine D3 over D2 receptors by cariprazine in patients with schizophrenia using PET with the D3/D2 receptor ligand [11C]-(+)-PHNO. *Psychopharmacology*, [online] 233(19), 3503–3512. doi:<https://doi.org/10.1007/s00213-016-4382-y>.
- [106] Duric, V., Banasr, M., Franklin, T., Lepack, A., Adham, N., Kiss, B., Gyertyán, I. and Duman, R.S. (2017). Cariprazine Exhibits Anxiolytic and Dopamine D3 Receptor-Dependent Antidepressant Effects in the Chronic Stress Model. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, [online] 20(10), 788–796. doi:<https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx038>.

- [107] Zimnisky, R., Chang, G., Gyertyán, I., Kiss, B., Adham, N. and Schmauss, C. (2012). Cariprazine, a dopamine D3-receptor-preferring partial agonist, blocks phencyclidine-induced impairments of working memory, attention set-shifting, and recognition memory in the mouse. *Psychopharmacology*, [online] 226(1), 91–100. doi:<https://doi.org/10.1007/s00213-012-2896-5>.
- [108] Forest Laboratories (2008). A Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of RGH-188 in the Acute Exacerbation of Schizophrenia. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00404573> [Accessed 3 Jun. 2024].
- [109] Forest Laboratories and Gedeon Richter (2019). Evaluation of the Safety and Efficacy of RGH-188 in the Acute Exacerbation of Schizophrenia. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00694707> [Accessed 3 Jun. 2024].
- [110] Forest Laboratories and Gedeon Richter (2018). A Double-Blind, Placebo and Active-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in the Acute Exacerbation of Schizophrenia. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01104766> [Accessed 3 Jun. 2024].
- [111] Forest Laboratories and Gedeon Richter (2018a). A Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of the Safety and Efficacy of Cariprazine in the Acute Exacerbation of Schizophrenia. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01104779> [Accessed 3 Jun. 2024].
- [112] Forest Laboratories and Gedeon Richter (2018b). A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study of Cariprazine (RGH-188) in the Prevention of Relapse in Patients With Schizophrenia. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01412060> [Accessed 3 Jun. 2024].
- [113] Németh, G., Laszlovszky, I., Czobor, P., Szalai, E., Szatmári, B., Harsányi, J., Barabássy, Á., Debelle, M., Durgam, S., Bitter, I., Marder, S. and Fleischhacker, W.W. (2017). Cariprazine versus risperidone monotherapy for treatment of predominant negative symptoms in patients with schizophrenia: a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet*, [online] 389(10074), 1103–1113. doi:[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)30060-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30060-0).
- [114] Barabássy, Á., Sebe, B., Acsai, K., Laszlovszky, I., Szatmári, B., Earley, W.R. and Németh, G. (2021). Safety and Tolerability of Cariprazine in Patients with Schizophrenia: A Pooled Analysis of Eight Phase II/III Studies. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, [online] Volume 17, 957–970. doi:<https://doi.org/10.2147/ndt.s301225>.
- [115] Szatmári, B., Barabassy, A., Laszlovszky, I., Harsányi, J., Acsai, K., Burján, A., Sebe, B., Earley, W., Patel, M. and Németh, G. (2019). Safety profile of cariprazine: Post hoc analysis of safety parameters of pooled cariprazine schizophrenia studies. *European Neuropsychopharmacology*, [online] 29, 618. doi:<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.11.635>.
- [116] Solmi, M., Murru, A., Pacchiarotti, I., Undurraga, J., Veronese, N., Fornaro, M., Stubbs, B., Monaco, F., Vieta, E., Seeman, M.V., Correll, C.U. and Carvalho, A.F. (2017). Safety, tolerability, and risks associated with first- and second-generation antipsychotics: a state-of-the-art clinical review.

- Therapeutics and Clinical Risk Management, [online] 13(13), 757–777. doi:<https://doi.org/10.2147/TCRM.S117321>.
- [117] Aguiar, R., Lopes, A., Ornelas, C., Ferreira, R., Caiado, J., Mendes, A. and Pereira-Barbosa, M. (2017). Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. *Revista Portuguesa de Imunoalergologia*, [online] 25(1), 9–26. Available at: https://www.spaic.pt/client_files/rpia_artigos/teraputica-inalatria-tnicas-de-inalao-e-dispositivos-inalatrios.pdf.
- [118] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2023). Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2023 Report. [online] Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Available at: <https://goldcopd.org/2023-gold-report-2/>.
- [119] AstraZeneca (2020). Resumo das Características do Medicamento, Trixeo Aerosphere. [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/trixeo-aerosphere-epar-product-information_pt.pdf.
- [120] Agarwal, A.K., Raja, A. and Brown, B.D. (2023). Chronic obstructive pulmonary disease. [online] StatPearls Publishing. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>.
- [121] European Lung Foundation (2023). DPOC. [online] Available at: <https://europeanlung.org/pt-pt/information-hub/lung-conditions/dpoc/> [Accessed 6 Jun. 2024].
- [122] Devine, J.F. (2008). Chronic obstructive pulmonary disease: an overview. *American Health & Drug Benefits*, [online] 1(7), 34–42. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106574/>.
- [123] Costa, A. (2020). DPOC. [online] Available at: <https://www.saudebemestar.pt/pt/medicina/pneumologia/dpoc/> [Accessed 7 Jun. 2024].
- [124] CUF (2023). Enfisema pulmonar. [online] Available at: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/enfisema-pulmonar> [Accessed 7 Jun. 2024].
- [125] National Heart, Lung, and Blood Institute (2023). COPD - what is COPD? [online] Available at: <https://www.nhlbi.nih.gov/health/copd> [Accessed 7 Jun. 2024].
- [126] Boehringer Ingelheim (2022). Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). [online] Available at: <https://patient.boehringer-ingelheim.com/br/abracar-a-vida/doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica-dpoc> [Accessed 7 Jun. 2024].
- [127] World Health Organization (2023). Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). [online] Available at: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)) [Accessed 7 Jun. 2024].
- [128] Serviço Nacional de Saúde (2018). DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica. [online] Available at: <https://www.ulsm.min-saude.pt/cidadao/mais-saude/dpoc-doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica/> [Accessed 7 Jun. 2024].
- [129] Sociedade Portuguesa de Pneumologia (2019). ‘DPO...QUÊ?’ – PORTUGUESES DESCONHECEM DOENÇA QUE É UMA DAS PRINCIPAIS CAUSAS DE MORTE NO NOSSO PAÍS. [online]

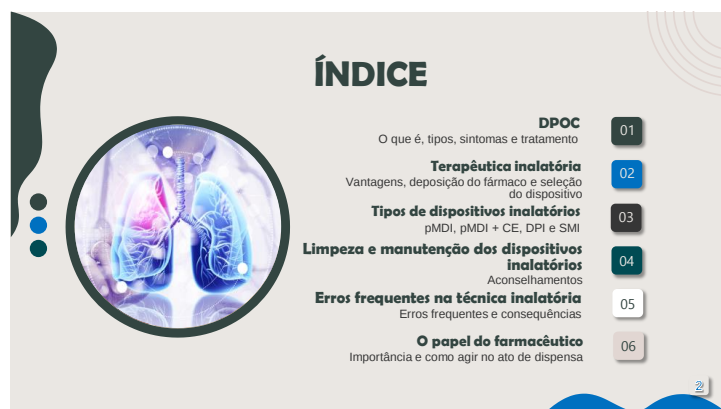
- Available at: <https://www.sppneumologia.pt/noticias/dpo-que-portugueses-desconhecem-doenca-que-e-uma-das-principais-causas-de-morte-no-nosso-pais> [Accessed 7 Jun. 2024].
- [130] Furtado, S. (2019). Doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC): o que é? [online] Available at: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica> [Accessed 7 Jun. 2024].
- [131] Mayo Clinic (2020). COPD - Symptoms and Causes. [online] Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/copd/symptoms-causes/syc-20353679> [Accessed 7 Jun. 2024].
- [132] Mayo Clinic (2017). Spirometry. [online] Available at: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/spirometry/about/pac-20385201> [Accessed 9 Jun. 2024].
- [133] American Lung Association (2023). Diagnosing COPD. [online] Available at: <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/copd/symptoms-diagnosis/diagnosing> [Accessed 9 Jun. 2024].
- [134] Wise, R.A. (2022). Deficiência de alfa-1 antitripsina. [online] Available at: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/dist%C3%BArbios-pulmonares/doen%C3%A7a-pulmonar-obstrutiva-cr%C3%B4nica-e-doen%C3%A7as-relacionadas/defici%C3%Aancia-de-alfa-1-antitripsina> [Accessed 9 Jun. 2024].
- [135] MacNee, W. (2006). ABC of chronic obstructive pulmonary disease: Pathology, pathogenesis, and Pathophysiology. *British Medical Journal*, [online] 332(7551), 1202–1204. doi:<https://doi.org/10.1136/bmj.332.7551.1202>.
- [136] Sanar (2019). DPOC: Saiba tudo sobre a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. [online] Available at: <https://sanarmed.com/doenca-pulmonar-obstrutiva-cronica-dpoc/> [Accessed 12 Jun. 2024].
- [137] Mayo Clinic (2020). COPD - Diagnosis and Treatment. [online] Available at: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/copd/diagnosis-treatment/drc-20353685> [Accessed 12 Jun. 2024].
- [138] Barnes, P.J. (2010). Inhaled corticosteroids. *Pharmaceuticals*. [online] 3(3), 514–540. doi:<https://doi.org/10.3390/ph3030514>.
- [139] DrugBank (2023). Formoterol. [online] Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00983> [Accessed 13 Jun. 2024].
- [140] DrugBank (2023). Glycopyrronium. [online] Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00986> [Accessed 13 Jun. 2024].
- [141] DrugBank (2023). Budesonide. [online] Available at: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01222> [Accessed 13 Jun. 2024].
- [142] AstraZeneca (2023). TRIEXO AEROSPHERE®. [online] Available at: <https://www.trixeo.co.uk/> [Accessed 13 Jun. 2024].
- [143] Simón, A. (2019). Dispositivos de Inalação I Tipos e seleção. *Ordem dos Farmacêuticos*. [online] Available at:

- https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_dispositivos_de_inalacao_i_final_19617646165df0d11248f0e.pdf.
- [144] European Medicines Agency (2021). Trixeo Aerosphere (Formoterol / Brometo de Glicopirrónio / Budesonida). [online] Available at: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/overview/trixeo-aerosphere-epar-medicine-overview_pt.pdf.
- [145] Infarmed (2022). RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO TRIXEO AEROSPHERE (BUDESONIDA + FORMOTEROL + BROMETO DE GLICOPIRRÓNIO). [online] Available at: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%ABlico+de+Trixeo+Aerosphere+Riltrava+Aerosphere%C2%A0+%28+Budesonida%C2%A0+Formoterol%C2%A0+Brometo+de+glicopirr%C3%B3nio%29%C2%A0/7138fc2f-b341-539d-e343-a10dd53cc6c1>.
- [146] Tashkin, D.P. and Gross, N.J. (2018). Inhaled glycopyrrolate for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, [online] Volume 13, 1873–1888. doi:<https://doi.org/10.2147/copd.s162646>.
- [147] Tashkin, D.P. and Fabbri, L.M. (2010). Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respiratory Research*, [online] 11(1), 149. doi:<https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-149>.
- [148] AstraZeneca (2020). Trixeo Aerosphere recommended for approval in the EU by CHMP for the maintenance treatment of COPD. [online] Available at: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/trixeo-aerosphere-recommended-for-approval-in-the-eu-by-chmp-for-the-maintenance-treatment-of-copd.html#> [Accessed 14 Jun. 2024].
- [149] GlaxoSmithKline (2022). The COPD Assessment Test (CAT). [online] Available at: <https://www.catestonline.org/hcp-homepage.html> [Accessed 14 Jun. 2024].
- [150] Rabe, K.F., Martinez, F.J., Ferguson, G.T., Wang, C., Singh, D., Wedzicha, J.A., Trivedi, R., St. Rose, E., Ballal, S., McLaren, J., Darken, P., Aurivillius, M., Reisner, C. and Dorinsky, P. (2020). Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *New England Journal of Medicine*, [online] 383(1), 35–48. doi:<https://doi.org/10.1056/nejmoa1916046>.
- [151] Ferguson, G.T., Rabe, K.F., Martinez, F.J., Fabbri, L.M., Wang, C., Ichinose, M., Bourne, E., Ballal, S., Darken, P., DeAngelis, K., Aurivillius, M., Dorinsky, P. and Reisner, C. (2018). Triple therapy with budesonide/glycopyrrolate/Formoterol fumarate with co-suspension delivery technology versus dual therapies in chronic obstructive pulmonary disease (KRONOS): a double-blind, parallel-group, multicentre, phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, [online] 6(10), 747–758. doi:[https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30327-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30327-8).
- [152] Pearl Therapeutics (2021). A Randomized, Double-Blind, Multi-Center, Parallel-Group Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010 Relative to PT003 and PT009 on COPD Exacerbations Over a 52-Week Treatment Period in Subjects With Moderate to Very Severe COPD (Ethos). [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02465567?tab=results> [Accessed 14 Jun. 2024].

- [153] Pearl Therapeutics (2020). A Randomized, Double-Blind, Parallel-Group, 24-Week, Chronic-Dosing, Multi-Center Study to Assess the Efficacy and Safety of PT010, PT003, and PT009 Compared With Symbicort® Turbuhaler® as an Active Control in Subjects With Moderate to Very Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [online] Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02497001?tab=results> [Accessed 14 Jun. 2024].
- [154] Heo, Y.-A. (2021). Budesonide/Glycopyrronium/Formoterol: A Review in COPD. *Drugs*, [online] 81(12), 1411–1422. doi:<https://doi.org/10.1007/s40265-021-01562-6>.

Anexos

Anexo I - Apresentação em formato PowerPoint no âmbito de uma formação interna sobre “Terapêutica inalatória e DPOC”.



DPOC: O QUE É?

A **Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)** emerge como uma doença heterogênea e progressiva caracterizada por sintomas respiratórios crônicos.

Esta decorre de anomalias nas vias aéreas que provocam obstrução do fluxo aéreo e inflamação exacerbada nos pulmões, frequentemente desencadeados pela exposição à inalação de partículas ou gases nocivos.

A DPOC induz inflamação pulmonar, danos no tecido pulmonar e estreitamento das vias respiratórias, resultando em dificuldades respiratórias significativas.

Tipos de DPOC

Bronquite Crônica

Inflamação no revestimento dos brônquios e incremento de glândulas mucosas

Enfisema Pulmonar

Danos progressivos nas paredes alveolares, com diminuição da superfície pulmonar disponível para as trocas gasosas

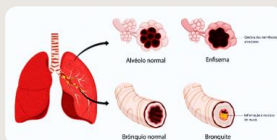


Figura 1 – Bronquite Crônica e Enfisema Pulmonar.

Sintomas

Tosse persistente

Dispneia

Sibilos

Sensação de aperto no peito

Fadiga

Produção de muco

Dificuldade em respirar fundo

Propensão a infecções respiratórias recorrentes

Tratamento

Reduzir a exposição a fatores de risco

Parar de fumar

Tratamento farmacológico

Programa de reabilitação pulmonar

Cirurgia

Vacinação

Terapia com válvula endobrônquica

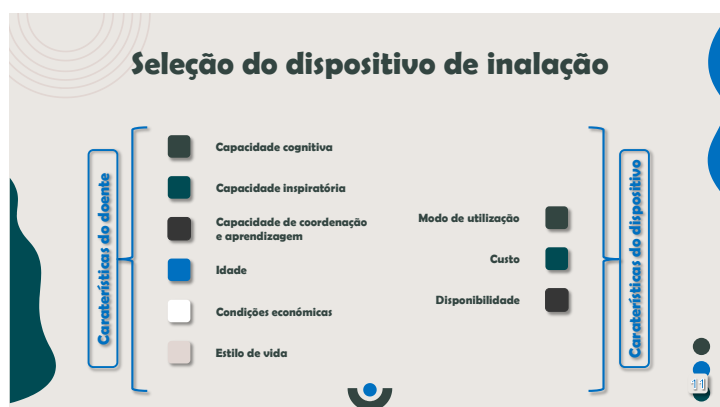
Ventilação não invasiva

Oxigenoterapia

02

Terapêutica inalatória

Vantagens, deposição do fármaco e seleção do dispositivo

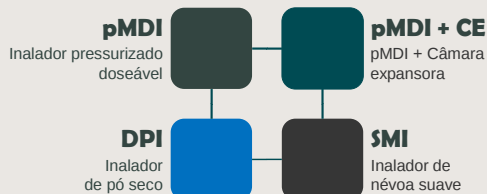


03

Tipos de dispositivos inalatórios

pMDI, pMDI + CE, DPI e SMI

Tipos de dispositivos inalatórios



Inalador pressurizado doseável - pMDI

Inaladores pressurizados doseáveis são dispositivos portáteis de administração múltipla que, quando acionados, libertam uma dose fixa e controlada do fármaco. Estes dispositivos empregam um cartucho pressurizado, totalmente hermético e inviolável, que abriga o fármaco na forma de suspensão ou solução e um gás propelente.

Categorias:

- pMDI convencionais;
- pMDI de partículas extrafinas;
- pMDI ativados pela inspiração;
- Sistema JET.

Técnica inalatória:

1. O paciente deve estar de pé, sentado ou semisentado para permitir a máxima expansão torácica;
2. Aquecer a embalagem à temperatura corporal;
3. Retirar a tampa e agitar a embalagem (na posição vertical);
4. Colocar a embalagem na posição vertical (em forma de L) com o indicador na parte superior e o dedo polegar na parte inferior da mesma;
5. Inclinar ligeiramente a cabeça para trás (para diminuir o ângulo reto entre a orofaringe e a traqueia);
6. Efetuar uma expiração lenta;
7. Colocar o aplicador bucal na boca, entre os lábios fechados;
8. Começar a inspirar lentamente e ativar o pMDI;
9. Continuar a inspirar lentamente e profundamente até à capacidade pulmonar total;
10. Sustentar a respiração durante 10 segundos (adultos) ou 5 segundos (crianças);
11. Retirar o inalador e expirar lentamente.

➤ Pequenos, de fácil transporte e difíceis de contaminar;

➤ Proporcionam dosagem exata e reproduzível;

➤ Existe uma percepção pelo paciente de que a inalação foi realizada;

➤ Necessita de fluxos inspiratórios mínimos baixos.

➤ Exige coordenação precisa entre a ativação do dispositivo e o início da inspiração;

➤ Necessário agitar antes do uso (convencionais);

➤ Ocorre elevada deposição na orofaringe e baixa no pulmão;

➤ Necessidade de propelente;

➤ Alguns não dispõem de contador de dose.

Exemplos de pMDI comercializados em Portugal



pMDI convencionais



pMDI de partículas extrafinas



pMDI ativados pela inspiração



Sistema JET

Trixeo Aerosphere®

LABA

Formoterol

Agonista beta-2 de longa duração

5 µg



LAMA

Brometo de Glicopirrónio

Antagonista muscarínico de longa duração

7,2 µg



ICS

Budesonida

Glucocorticosteroide inalado

160 µg

Trixeo Aerosphere®

Forma farmacêutica: Suspensão pressurizada para inalação

Indicação: Tratamento de manutenção em doentes adultos diagnosticados com DPOC moderada a grave, que não respondem de maneira satisfatória ao tratamento que inclui a associação de um ICS e um LABA ou a associação de um LAMA e um LABA.

Posologia: Duas inalações 2x por dia (duas inalações de manhã e duas inalações à noite).



Figura 2 – Inalador Trixeo Aerosphere®.

pMDI + Câmara Expansora

Pacientes que enfrentam desafios na sincronização entre o acionamento e a inalação têm a opção de utilizar os pMDI com o auxílio de uma **câmara expansora**, assegurando, assim, a inalação eficaz do medicamento.

Estas intercalam entre o inalador e a boca e incorporam uma válvula unidirecional antirretorno, permitindo que as partículas de aerossol fiquem em suspensão no seu interior, possibilitando uma 2ª ou 3ª inalação.

Categorias:

- Câmaras de tubos abertos
- Câmaras de expansão
- Dispositivos de fluxo inverso

Técnica inalatória:

1. O paciente deve estar de pé, sentado ou semissentado para permitir a máxima expansão torácica;
2. Aquecer a embalagem à temperatura corporal;
3. Retirar a tampa e agitar a embalagem (na posição vertical);
4. Colocar a embalagem na posição vertical (em forma de L) e adaptá-lo à câmara expansora;
5. Efetuar uma expiração lenta;
6. Colocar o aplicador bucal na boca, entre os lábios fechados e no caso das câmaras com máscara, adaptá-la bem à face, com as narinas incluídas;
7. Ativar o pMDI (no final da expiração);
8. Inspirar lentamente e profundamente até à capacidade pulmonar total;
9. Sustar a respiração durante 10 segundos;
10. Pode realizar-se uma segunda inalação lenta, para assegurar o esvaziamento da câmara e aproveitar por completo a dose administrada;
11. Retirar o inalador e expirar lentamente;

✓

- Menor necessidade de coordenação;
- Menor deposição orofaríngea;
- Algumas câmaras dispõem de um sinal sonoro que avisa se a inalação é muito rápida.

✗

- Tamanho superior e menor portabilidade;
- Menor perceção da inalação;
- A eletricidade estática nos plásticos das câmaras atrai o fármaco para as paredes, reduzindo a dose disponível;
- Necessidade de lavagem semanal;
- Necessidade de substituição anual.

Exemplos de CE comercializadas em Portugal



Câmara de tubos abertos



Câmara de expansão



Dispositivo de fluxo inverso

Inalador de pó seco - DPI

Inaladores de pó seco são dispositivos portáteis ativados pela inspiração, que geram o aerossol sob a forma de pó, disponível em cápsula, reservatório ou blister.

A maioria dos DPI contém o fármaco sob a forma micronizada, misturado com partículas de maiores dimensões, os transportadores, que evitam a agregação, aumentam o fluxo e ajudam a dispersão. Em geral, a lactose é o transportador utilizado, mas existem dispositivos sem excipientes.

Categorias:

- Sistemas unidose
- Sistemas multidose

Técnica inalatória:

Varia entre dispositivos. No entanto, nestes dispositivos, a inspiração deve ser profunda e a inalação rápida, forçada e constante, desde o início, de forma a não comprometer a eficácia da medicação, evitando a baixa deposição no pulmão e elevada na orofaringe.

✓

- Pequenos, de fácil transporte e difíceis de contaminar;
- Menor necessidade de coordenação;
- A dose libertada é uniforme, o depósito pulmonar é superior ao de outros sistemas;
- Muitos incorporam contador de dose.

✗

- Necessitam de fluxos inspiratórios mais elevados;
- Ocorre elevada deposição na orofaringe;
- Elevado risco de contaminação;
- Sensíveis à humidade.

Exemplos de DPI comercializados em Portugal

Sistemas unidose



Sistemas multidose



Inalador de névoa suave - SMI

Inaladores de névoa suave são dispositivos portáteis, multidose, que incluem um cartucho que contém no seu interior o fármaco, que está em solução e é libertado, através de um sistema de mola, como uma fina névoa de aerossol.

O aerossol é libertado lentamente e com maior duração comparativamente a outros dispositivos.

Técnica inalatória:

1. Segurar o inalador na posição vertical, com a tampa de proteção fechada;
2. Rodar a base transparente na direção das setas, até ouvir um clique;
3. Efetuar uma expiração lenta e profunda;
4. Colocar o aplicador bucal na boca, entre os lábios fechados;
5. Enquanto inspira lentamente e profundamente, pressionar o botão de libertação de dose;
6. Continuar a inspirar lentamente e profundamente até à capacidade pulmonar total;
7. Suster a respiração durante 10 segundos;
8. Retirar o inalador e expirar lentamente.

- Pequenos, de fácil transporte e difíceis de contaminar;
- Menor deposição orofaríngea;
- Maior facilidade de coordenação;
- Necessita de fluxos inspiratórios mínimos baixos;
- Não é necessário agitar antes do uso;
- Dispõem de contador de dose.

- Alguns pacientes podem sentir dificuldades a inserir o cartucho;
- Poucos fármacos disponíveis.

Único SMI comercializado em Portugal



Respinat

04

Limpeza e manutenção dos dispositivos inalatórios

Aconselhamentos

Limpeza e manutenção dos pMDI e DPI

Nos **pMDI e DPI**, está aconselhado o uso de um pano seco para limpar o aplicador bucal, após cada utilização.

Não deve ser utilizada água neste processo, uma vez que a humidade compromete as características de desagregação do pó, reduzindo a dose disponível e comprometendo consequentemente a eficácia terapêutica.

Estes dispositivos, principalmente os DPI que apresentam elevada sensibilidade à humidade, não devem ser guardados em ambientes de grande humidade como é o caso das casas de banho.

Limpeza e manutenção das CE

Nas **CE**, está aconselhado a limpeza em períodos mínimos de 2 a 3 vezes por mês, desmontando as peças e colocando-as num recipiente com água morna e detergente suave, durante 15 minutos. Por fim, estas devem ser passadas por água corrente e deixar secar ao ar.

É importante deixá-las secar ao ar e não usar nenhuma fonte de calor ou fricção, de forma a não gerar eletricidade estática, reduzindo a quantidade de fármaco disponível para inalação.

No caso das CE com aplicador bucal, este deve ser limpo com um pano seco, após cada utilização. Nas CE com máscara facial, esta deve ser limpa com água morna e detergente suave, passada por água corrente e seca ao ar.

Limpeza e manutenção dos SMI

Nos **SMI**, está aconselhado o uso de um pano seco ou húmido para limpar o aplicador bucal e a parte metálica, pelo menos uma vez por semana.

Em caso de necessidade, a parte exterior pode também ser limpa com um pano húmido.

05

Erros frequentes na técnica inalatória

Erros frequentes e consequências

Erros frequentes na técnica inalatória

Tabela 1 – Erros frequentes na técnica inalatória nos diferentes dispositivos inalatórios.

Inalador de pó seco (DPI)	Inalador de nuvem suave (SMI) Respimat®	Inalador pressurizado de dose calibrada (pMDI)	pMDI + câmara expansora
Erro na utilização da dose (características de cada inalador)	Rotar com a tampa aberta e libertação inadvertida de dose	Não agitar (reduz a quantidade de fármaco libertado)	Inalação múltipla
	libertação inadvertida de dose		Altura entre a situação do pMDI e a inalação (não deve ser superior a 2 seg) Os pMDI BT não funcionam em câmara expansora
			Administração durante o choro (reduz a deposição pulmonar)
			Inalação pela nariz (só utilizável em crianças pequenas a utilizar câmara expansora no nebulizador com máscara)
Inalação pouco vigorosa Inalação lenta	Inalação rápida Ausência de coordenação mão-pulmão		Administrar várias doses por inalação (vários puffs seguidos reduzem a deposição pulmonar)
	Ausência de sopro no final da inalação		Fuga entre a máscara e a boca
Humidade - expirar para o inalador guardar sem tampa			Má manutenção da câmara Necessidade de desinfecção periódica dos materiais (verificar as instruções do fabricante)

Não levar a boca após inalação com corticosteroídes
(risco candidíase orofaríngea e efeitos sistémicos)

Consequências

A incorreta aplicação da técnica inalatória determina a:

- Diminuição da eficácia terapêutica;
- Fraco controlo sintomático;
- Falta de controlo da doença, com consequências na qualidade de vida do doente;
- Aumento da frequência de episódios de urgência e internamentos;
- Deterioração da função pulmonar;
- Agravamento dos custos em termos globais.

06

Papel do farmacêutico

Importância e como agir no ato de dispensa

Papel do farmacêutico

A **educação na técnica inalatória** é crucial para a execução de uma técnica correta e consequente adesão e melhoria dos resultados clínicos.

Os **farmacêuticos comunitários** encontram-se numa excelente posição para educar e acompanhar os doentes.

A demonstração prática na farmácia é essencial, devendo para isso, contar-se com o dispositivo de inalação placebo. O farmacêutico pode reforçar a técnica correta, através de reavaliação e repetição do treino, cada vez que dispensa um dispositivo de inalação.

Desta forma, é importante que os farmacêuticos comunitários se mantenham atualizados, de forma a conhecer os diferentes tipos de dispositivos disponíveis, saber avaliar as vantagens e as limitações de cada um e quais são os erros mais comuns cometidos com os diferentes tipos de inaladores.

Papel do farmacêutico

No ato de dispensa

- Informar o doente do manuseamento do inalador e da técnica de inalação, utilizando linguagem simples, clara e objetiva;
- Realizar uma demonstração prática da técnica para doente e, de seguida, utilizar o método "teach-back" para confirmar se o doente compreendeu a informação que lhe foi transmitida e manuseia de forma correta o inalador.
- Complementar a informação transmitida oralmente, com informação escrita;
- Informar da necessidade de medidas de higiene e manutenção do dispositivo.

Bibliografia

- Aguilar, R., Lopes, A., Ornelas C., et al. (2017). Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. *Revista Portuguesa de Imunologia*, [online] 25(1), 9–28. Available at: https://www.spaic.pt/client_files/pt/pt/terapeutica_inalatoria-technicas-de-inalacao-e-dispositivos-inalatorios.pdf.
- Cordeiro, M. (2016). *Terapêutica inalatória nas Doenças Respiratórias Crônicas: Dispositivos Inalatórios, Técnica Inalatória, Erros críticos*. [online] Available at: <https://www.acenfermeiros.pt/artigos/documentos/bec23c3d768e64d76c4df1004928604e9.pdf>.
- Direção-Geral da Saúde (2017). *Orientação nº010/2017 Ensino e Avaliação da Técnica Inalatória na Asma*. [online] Available at: <https://www.dgs.pt/directrices-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n0102017-de-26072017-pdf.aspx>.
- European Lung Foundation. (2021). *DPOC*. [online] Available at: <https://europeanlung.org/pt-pt/information-hub/lung-conditions/dpoc/> [Accessed 10 Jul. 2023].
- Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias (2021). *Asma/DPOC - Terapêutica Inalatória*. [online] Available at: <https://gesp.pt/ficheiros/recursos/folhetos/terapeutica-inalatoria-2021.pdf> [Accessed 11 Jul. 2023].
- Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias (2021). *Resumo comparativo da Técnica Inalatória*. [online] Available at: <https://gesp.pt/ficheiros/recursos/folhetos/tecnica-inalatoria-2021.pdf> [Accessed 11 Jul. 2023].

Bibliografia

- Martins, T. (2018). *Técnica Inalatória: Boas Práticas no Tratamento da Asma e DPOC*. *Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra*. [online] Available at: https://estudogeral.ucp.pt/bitstream/10316/84705/1/Documentov%39anico_TatianaMartins.pdf.
- Neves, V. (2017). *Terapêutica Inalatória*. [online] Available at: <https://www.mgfamiliar.net/wp-content/uploads/Dispalat-1.pdf> [Accessed 10 Jul. 2023].
- Oliveira, G., Zin, W. and Rocco, P. (2005). Sistemas de inalação na asma: vantagens e desvantagens. *Revista Pulmão RJ*, [online] 14(3), 251–57. Available at: https://www.sopten.com.br/wp-content/themes/sopten/redesign_2017/revista2005/n_03/11.pdf.
- Pacheco, D., Vieira, C., Freitas, I., et al. (2023). Optimization of Inhalation Technique Knowledge in the Pharmacies of Matosinhos Municipality, Portugal: An Intervention Project. *Cureus*, [online] 15(12), e50655. doi:<https://doi.org/10.7759/cureus.50655>.
- Pedipedia - Enciclopédia Pediátrica Online (2023). *Terapêutica inalatória*. [online] Available at: <https://pedipedia.org/artigo/terapeutica-inalatoria> [Accessed 10 Jul. 2023].
- Simón, A. (2019). *Dispositivos de Inalação / Tipos e seleção*. [online] Available at: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_dispositivos_de_inalacao_i_final_19617646165df0d11248f0e.pdf [Accessed 11 Jul. 2023].

Bibliografia

Simón, A. (2019). *Dispositivos de Inalação II Possíveis erros de utilização*. [online] Available at: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/e_publicacao_dispositivos_de_inalacao_ii_final_3047700175e0039hl4a68a.pdf [Accessed 11 Jul. 2023].

Sociedade Portuguesa de Medicina Interna (2023). *Roteiro de cuidados na DPOC*. [online] Available at: https://www.spmi.pt/wp-content/uploads/2023/06/Roteiro_DPOC_interactivo.pdf [Accessed 12 Jul. 2023].



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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