



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Filipa Gabriela Senra Monteiro

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Filipa Gabriela Senra Monteiro

Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

04 de março de 2024 a 30 de abril de 2024



Farmácia Avenida

06 de maio de 2024 a 30 de agosto de 2024



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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Florbela Braga

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Paula Lamela

Outubro 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, 14 de outubro de 2024

Filipa Gabriela Senra Monteiro

Resumo

O presente relatório de estágio é o culminar de um percurso académico de cinco anos, repleto de conhecimentos que são fundamentais para o exercício da atividade farmacêutica, quer a nível da farmácia hospitalar, quer a nível da farmácia comunitária.

Este relatório está organizado em duas partes. A primeira parte, dividida em duas secções, consiste numa breve contextualização, acerca dos locais de estágio, que precede um conjunto de atividades desenvolvidas durante esse período. Primeiramente, na secção A encontram-se descritas as atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia hospitalar que decorreu no IPO Porto. Estas atividades advêm de situações com as quais me deparei no decorrer da atividade hospitalar e que suscitaram o meu interesse. De modo a aprofundar o meu conhecimento e a complementar o conhecimento dos farmacêuticos com quem aprendi, decidi desenvolver pequenas pesquisas científicas sobre determinadas abordagens terapêuticas como os “Inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 como opção terapêutica do cancro da mama HR positivo e HER2 negativo” e a “Glucarpidase como tratamento de resgate em situações de toxicidade induzida por metotrexato” e, ainda, sobre efeitos adversos relacionados com terapêuticas utilizadas como a “Miastenia gravis: alteração neurológica associada à administração de pembrolizumab”. De seguida, na secção B encontram-se descritas atividades realizadas no âmbito do estágio em farmácia comunitária que decorreu na Farmácia Avenida. Estas atividades resultam, principalmente, de questões colocadas pelos pacientes durante o aconselhamento farmacêutico e cujo desenvolvimento permite não só orientar os pacientes de forma adequada como esclarecer todas as suas dúvidas, assegurando, assim, a sua proteção e a promoção de saúde. As atividades desenvolvidas pretendem alertar os pacientes sobre efeitos adversos associados a determinadas abordagens terapêuticas como os “Problemas associados à toma de isotretinoína no tratamento da acne”, sobre literacia em saúde e a disponibilização de novas terapêuticas como a vacina “ABRYSVO: A nova vacina preventiva do vírus sincicial respiratório” e, ainda, sobre estratégias de intervenção determinantes para proporcionar um melhor aconselhamento farmacêutico como a “Realização de um rastreio sobre a intolerância à lactose”.

Por sua vez, a segunda parte consiste no desenvolvimento de dois temas que são importantes estratégias para controlar a condição médica dos doentes, contribuindo, assim, para melhorar a sua qualidade de vida. O primeiro tema aborda o “Uso de fármacos com propriedades anticolinérgicas em idosos polimedicados” e destaca a sua suscetibilidade aos efeitos anticolinérgicos, enquanto o segundo tema explora os “Inibidores da PCSK9 no contexto de dislipidemia e o seu potencial efeito na redução do risco cardiovascular” de modo a combater uma doença crónica que consitui uma das maiores causas de morte a nível mundial.

Agradecimentos

Depois de cinco anos cheios de desafios e conquistas, mas também marcados por momentos muito difíceis, olhar para trás e recordar todo o meu percurso até ao dia de hoje faz-me acreditar que afinal tudo é possível. Em 2019, ano em que ingressei no curso de Ciências Farmacêuticas jamais imaginei o quanto ia crescer e evoluir durante o meu percurso académico. A conclusão deste ciclo de estudos só foi possível devido aos excelentes professores e profissionais que fazem parte da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e com quem tive o prazer de me relacionar. Por esta razão, agradeço a toda a comunidade que integra esta faculdade e que contribui para que o nosso sucesso seja possível e, ainda, a todos que cruzaram o meu caminho e me ajudaram a superar e a alcançar esta vitória!

Quero agradecer, em primeiro lugar, à minha família. Mãe, Pai e Irmão, obrigada pelo amor e apoio incondicional, pelo carinho, por toda a compreensão, por toda a paciência, por toda a ajuda e por acreditarem em mim, no meu crescimento e no meu sucesso. Uma das grandes e únicas certezas que tenho é que sem vocês nada disto seria possível. Um obrigada não chega para agradecer tudo o que fizeram e continuam a fazer por mim. As palavras jamais vão substituir tudo o que sinto por vocês!

Em especial, quero agradecer ao meu namorado, Miguel, por ter sido o melhor amigo e companheiro ao longo de todos estes anos. Obrigada por cada sorriso, por cada palavra, por cada conselho, por cada gesto, por todas as coisas inesquecíveis que passarmos juntos e por continuares a acreditar em mim por mais dias que passem. Ficarás para sempre no meu coração!

Agradeço às meninas do meu coração e parceiras desta longa caminhada, Ana Luísa, Beatriz Novais, Catarina Novais, Catarina Batista, Inês Osório e Gabriela Ferreira, por me fazerem acreditar que era possível e que desde sempre me apoiaram e me incentivaram a não desistir. Recordarei sempre todos os nossos momentos e experiências com alegria. Que tenhamos a oportunidade de as reviver juntas. Serão sempre especiais!

Obrigada a todos os meus amigos, que fizeram desta meta uma conquista, em especial, Inês Torres, Mariana Silva, Micaela Faria, Ana Braga, Marília Braga e Diana Dantas por estarem sempre a meu lado e por tornarem este percurso ainda mais bonito. Obrigada a todas!

Gostaria de agradecer à equipa do IPO pelo apoio, pela dedicação, pela disponibilidade e pela orientação durante o estágio hospitalar. Todo o conhecimento que me transmitiram foi essencial para o meu crescimento pessoal e profissional. Em especial, agradeço à Dra. Florbela Braga, monitora do meu estágio hospitalar, pela atenciosidade e por me ter proporcionado esta experiência única.

À equipa da Farmácia Avenida, quero agradecer pela disponibilidade, por me terem incentivado a crescer profissionalmente e por me terem acolhido tão bem desde o primeiro dia. Em particular, agradeço à Dra. Paula Lamela por me ter dado a oportunidade de aprender, crescer e experienciar este novo mundo de trabalho com uns profissionais de saúde excelentes.

Muito obrigada a todos, por fazerem parte da minha história!

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
<i>SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar</i>	<i>1</i>
1- Contextualização do estágio curricular.....	1
2- Cronograma de atividades e sua explicação.....	1
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	3
Atividade 1: Inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 como opção terapêutica do cancro da mama HR positivo e HER2 negativo.....	3
Atividade 2: Glucarpidase como tratamento de resgate em situações de toxicidade induzida por metotrexato.....	6
Atividade 3: Miastenia gravis: alteração neurológica associada à administração de pembrolizumab.....	9
<i>SECÇÃO B – Farmácia Comunitária</i>	<i>12</i>
1- Contextualização do estágio curricular.....	12
2- Cronograma de atividades e sua explicação.....	13
3- Exemplo de atividades desenvolvidas	14
Atividade 1: Problemas associados à toma de isotretinoína no tratamento da acne	14
Atividade 2: ABRYSVO: A nova vacina preventiva do vírus sincicial respiratório.....	17
Atividade 3: Realização de um rastreio sobre a intolerância à lactose.....	20
Parte 2 – Temas de desenvolvimento	22
<i>Tema 1 - Uso de fármacos com propriedades anticolinérgicas em idosos polimedicados.....</i>	<i>22</i>
<i>Tema 2 - Inibidores da PCSK9 no contexto de dislipidemia e o seu potencial efeito na redução do risco cardiovascular</i>	<i>32</i>
Conclusão global.....	42
Bibliografia	43
Anexos	54

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Índice de Figuras

Figura 1: Representação esquemática da sinapse colinérgica.	24
Figura 2: Efeitos adversos relacionados com o aumento da carga anticolinérgica.....	28
Figura 3: Resposta pró-inflamatória nas placas ateroscleróticas devido à ação das PCSK9.	37
Figura 4: Mecanismo das PCSK9 não dependente de lípidos plasmáticos na aterosclerose.	39

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma de distribuição pelas diferentes áreas que integram os SF durante o estágio em farmácia hospitalar.	1
Tabela 2 - Cronograma das atividades distribuídas e executadas em Farmácia Comunitária.	14

Índice de Anexos

Anexo I: Apresentação PowerPoint de suporte à atividade formativa “Inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 como opção terapêutica do cancro da mama HR positivo e HER2 negativo”	54
Anexo II: Folder educativo elaborado no âmbito do rastreio sobre a insuficiência venosa.....	64
Anexo III: Resumo aprovado para apresentação em formato de poster científico no Congresso Nacional da Ordem dos Farmacêuticos, referente a um estudo observacional descritivo de prevalência, realizado na Farmácia Avenida, sobre a “Prevalência do consumo de fármacos anticolinérgicos em utentes institucionalizados e o seu uso concomitante com inibidores da acetilcolinesterase ”	65

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ACAT – Acil-CoA colesterol aciltransferases

Acetil-CoA – Acetil-coenzima A

ACh – *Acetylcholine*

AChR – *Acetylcholine receptor*

AG – Ácidos gordos

AICAR transformilase – 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilase

Apo – Apolipoproteína

AVC – Acidente vascular cerebral

BHE – Barreira hematoencefálica

BPF – Boas Práticas Farmacêuticas

CDK – Cinase dependente de ciclina

c-HDL – Colesterol de lipoproteína de alta densidade

c-LDL – Colesterol de lipoproteína de baixa densidade

DAMPA – *2,4-diamino-N10-methylpteroic acid*

DCVA – Doença cardiovascular aterosclerótica

DL – Deficiência em lactase

EC – Ensaio clínico

EMA – *European Medicines Agency*

ER – *Estrogen receptor*

FDA – *Food and Drugs Administration*

FPGS – Folilpoliglutamato sintetase

GI – Gastrointestinais

HER2 – *Human epidermal growth factor receptor-type 2*

HMG CoA redutase – 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A redutase

HR – *Hormone receptor*

ICI – Inibidores dos *checkpoints* imunológicos

IDL – Lipoproteínas de densidade intermédia

IL – Intolerância à lactose

IPOPGF – Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil

ITRI – Infecções do trato respiratório inferior

IV – Intravenosa

JNM – Junção neuromuscular

LDL – Lipoproteínas de baixa densidade

LDL-R – Recetor de lipoproteínas de baixa densidade

LOX-1 – *Lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1*

Lp (a) – Lipoproteína (a)

LPL – Lipoproteína lipase

MG – Miastenia gravis

MM – Medicamentos manipulados

MNSRM – Medicamentos não sujeitos a receita médica

MSRM – Medicamentos sujeitos a receita médica

MTX – Metotrexato

MTXPG – *Methotrexate polyglutamate*

MuSK – *Muscle-specific kinase*

Ox-LDL – Lipoproteína de baixa densidade oxidada

PCSK9 – Pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9

PD-1 – *Programmed cell death protein 1*

P-gp – Glicoproteína-P

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

pRb – Proteína do retinoblastoma

QM – Quilomícrom

QMR – Quilomícrom remanescente

RAM – Reações adversas a medicamentos

RE – Retículo endoplasmático

RSMN – Radiofarmácia do Serviço de Medicina Nuclear

SF – Serviços farmacêuticos

SNC – Sistema nervoso central

SNP – Sistema nervoso periférico

SR – Recetores *scavenger*

SREBP – *Sterol regulatory element-binding protein*

TG – Triglicérideos

THF – Tetrahydrofolato

UCQ – Unidade Centralizada de Quimioterapia

UPE – Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis

UPNE – Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade

VLDLR – Lipoproteína de muito baixa densidade remanescente

VSR – Vírus sincicial respiratório

Parte 1 - Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia hospitalar foi desenvolvido no Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil (IPOPFG) no período compreendido entre março e abril e foi orientado pela Dra. Florbela Braga, diretora dos Serviços Farmacêuticos. Este hospital é um centro de referência na área de oncologia médica cujo objetivo abrange não só a prestação de cuidados de saúde a doentes crónicos mas também a investigação na área do cancro. A prestação de cuidados de saúde envolve uma participação multidisciplinar que proporciona os melhores tratamentos existentes a cada doente. Por fim, existem serviços transversais, como os Serviços Farmacêuticos (SF), localizados no piso 1 do edifício central do IPOPFG, cuja responsabilidade é assegurar a disponibilização de terapêuticas seguras e eficazes, garantindo a qualidade nas etapas do circuito do medicamento e o esclarecimento de informações relativas ao uso dos medicamentos, quer aos utentes quer aos profissionais na área da saúde. Os SF estão divididos em sete áreas: Setor Ambulatório dos Serviços Farmacêuticos (SASF); Unidade Centralizada de Quimioterapia (UCQ); Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPNE); Unidade de Preparação de Medicamentos Estéreis (UPE); Radiofarmácia do Serviço de Medicina Nuclear (RSMN); Distribuição individualizada diária em dose unitária (DIDDU) e Ensaios clínicos (EC).

2- Cronograma de atividades e sua explicação

O estágio envolveu a rotação pelas diferentes áreas dos SF como descrito na tabela 1.

Tabela 1 - Cronograma de distribuição pelas diferentes áreas que integram os SF durante o estágio em farmácia hospitalar.

Data Cronológica	Março 2024		Abril 2024	
	4 a 15	18 a 29	1 a 12	15 a 30
Áreas dos SF do IPOPFG	SASF	UCQ	UPNE, UPE e RSMN	DIDDU e EC

Inicialmente, conheci as instalações hospitalares bem como toda a equipa pertencente aos SF. Ao longo do estágio participei ativamente na execução das diferentes atividades de cada área farmacêutica, sempre com a supervisão de um farmacêutico responsável, aplicando os conhecimentos adquiridos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Nas duas primeiras semanas, acompanhei o trabalho e as funções dos farmacêuticos no SASF. A dispensa de medicamentos ou de outros produtos farmacêuticos é uma das principais atividades inerentes ao exercício da profissão farmacêutica. Deste modo, durante o atendimento dos pacientes, tive a

oportunidade de visualizar a dispensa gratuita dos vários medicamentos disponibilizados pelo hospital, especialmente, os antineoplásicos, a hormonoterapia, os medicamentos para os pacientes insuficientes renais crónicos, acromegálicos ou com défice de hormona de crescimento. A dispensa adequada e segura da medicação requer a validação das prescrições médicas com base nos registos clínicos e na avaliação do perfil farmacoterapêutico dos pacientes. Assim, pude compreender a importância das intervenções farmacêuticas na deteção e resolução de discrepâncias, tais como, duplicações, ausências de prescrições, erros nos esquemas posológicos, bem como na deteção de possíveis interações medicamentosas, entre outras. As intervenções farmacêuticas englobam também a promoção da adesão à terapêutica e a farmacovigilância pelo despiste de eventuais reações adversas a medicamentos (RAM) e a sua notificação no Portal RAM do Infarmed. Adicionalmente, também pude ter acesso aos programas de acesso precoce a medicamentos.

Posteriormente, integrei a UCQ onde a equipa farmacêutica, em colaboração com a equipa médica, assegura a parametrização dos protocolos de quimioterapia. Na UCQ observei a validação de prescrições médicas e os cálculos relacionados com a dosagem da medicação citotóxica. Após a validação das prescrições participei ativamente na organização individualizada dos tabuleiros metálicos e, de seguida, visualizei a preparação e a reconstituição de diferentes citotóxicos nas salas de biossegurança. No final, pude efetuar a rotulagem de cada preparação, o embalamento e a respetiva verificação com a supervisão dos farmacêuticos hospitalares. Por último, as preparações são distribuídas através de um sistema de transporte pneumático (Bzidroglio) para os serviços onde serão administradas como internamento, bloco-operatório, Hospital de Dia - Pediatria e Hospital de Dia - Adultos.

Na UPNE observei a receção e a validação de prescrições médicas dos medicamentos manipulados (MM) do SASF e da DDDU, bem como a elaboração das fichas técnicas de preparação. Durante este período preparei diversos MM não estéreis como suspensões orais (levofloxacina e tacrolimus), soluções orais (captopril e vancomicina) e, ainda, formas farmacêuticas semi-sólidas (gel de morfina e creme de betametasona e cetoconazol). Adicionalmente, na UPE tive a oportunidade de observar a preparação de MM estéreis na câmara de fluxo laminar, nomeadamente, bolsas de nutrição parentérica para utentes pediátricos, bombas elásticas para controlo da dor crónica (DIB, do inglês *drug infusion balloon*) ou misturas de fármacos para administração epidural e controlo de dor aguda (PCEA, do inglês *patient control analgesia epidural*).

A principal função dos farmacêuticos na DDDU é a distribuição em dose unitária de medicação para pacientes hospitalizados para um período de 24 horas, aumentando, assim, a segurança do circuito do medicamento. Além de ter observado a receção e validação das prescrições médicas, também pude dispensar medicamentos urgentes e medicamentos sujeitos a legislação especial como hemoderivados, epoetinas necessárias ao serviço de hemodialise,

psicotrópicos e estupefacientes, e hormona de crescimento para os diversos serviços do hospital, incluindo o serviço de atendimento não programado.

Durante o estágio, tive a oportunidade de visitar a RSMN, onde adquiri conhecimento sobre o controlo e a manipulação de radiofármacos utilizados quer no diagnóstico quer no tratamento de várias patologias, bem como sobre a radioproteção e o desenvolvimento de radionúclidos.

Por último, nos EC acompanhei o circuito do medicamento experimental que cumpre, rigorosamente, os princípios éticos legais fundamentais e as boas práticas clínicas. Efetuei a receção e a verificação da medicação dos ensaios clínicos (devidamente rotulada), assegurando o correto armazenamento e as condições de conservação. Além disso, acompanhei a validação de prescrições médicas e a dispensa da medicação experimental diretamente ao paciente, de acordo com os protocolos, cumprindo todas as normas e procedimentos.

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 como opção terapêutica do cancro da mama HR positivo e HER2 negativo

Contextualização: Enquanto estive na farmácia de ambulatório do IPO-Porto tive a possibilidade de contactar com uma ampla variedade de medicamentos antineoplásicos, em especial os inibidores das cinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6 (palbociclib, ribociclib e abemaciclib). Após a recente aprovação da nova indicação terapêutica do abemaciclib para financiamento público, propuseram-me elaborar uma apresentação (anexo I) sobre esta abordagem terapêutica, descrevendo as principais diferenças nos perfis farmacológicos, farmacocinéticos e toxicológicos entre os três inibidores disponíveis para o tratamento do cancro da mama com recetor hormonal (HR, do inglês *hormone receptor*) positivo e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2, do inglês *human epidermal growth factor receptor-type 2*) negativo.

Desenvolvimento: O cancro da mama é um dos tipos de cancro mais prevalentes no sexo feminino, sendo mais frequente o cancro da mama HR+ e HER2-.^{1,2} Segundo a Organização Mundial de Saúde, no ano de 2022 registaram-se 670 000 mortes a nível mundial.¹ O desenvolvimento do cancro da mama está associado a uma ampla variedade de fatores genéticos, hereditários, ambientais e comportamentais e manifesta-se de forma variável devido à heterogeneidade intrínseca a esta patologia oncológica.^{3,4} As células cancerígenas podem apresentar diferentes perfis de expressão genética, e consoante esse perfil o prognóstico, o tratamento e a resposta terapêutica variam.^{4,5} Desta forma, o cancro da mama é classificado em diferentes subtipos moleculares de acordo com o padrão de expressão de diversos biomarcadores, dos quais fazem parte os HR, nomeadamente, os recetores de estrogénio (ER, do inglês *estrogen receptors*) e os recetores de progesterona, os HER2 e, ainda, a proteína de proliferação celular Ki-67.³⁻⁵

As CDK 4 e 6 são serina/treonina quinases cuja principal função é o controle do ciclo celular na fase G1 (ponto de verificação crítico), sendo a ação catalítica destas enzimas ativada pela interação com ciclinas do tipo D.^{6,7} A presença de estímulos hormonais, como a ativação dos ER ou de outros sinais mitogénicos extracelulares, como fatores de crescimento (por exemplo, HER2), estimulam a ligação da ciclina D à CDK4/6.⁶⁻⁸ Por conseguinte, ocorre a hiperfosforilação seletiva e a inativação da proteína do retinoblastoma (pRb) codificada por RB1 (gene supressor de tumor).^{6,7,9} Desta forma, os fatores de transcrição E2F ficam disponíveis para promover a transcrição dos genes necessários à transição das células da fase G1 para a fase S do ciclo celular (fase de síntese de DNA), promovendo a divisão celular e a proliferação das células.^{6,7,9} Em condições normais, na presença de uma pRb funcional a proteína endógena p16^{INK4a} controla o ciclo celular através da inibição do complexo entre a ciclina D e CDK4/6.^{6,7} Contudo, a mutação ou a ausência de uma pRb funcional, a diminuição de p16^{INK4a} ou o aumento da expressão de CDK4/6 e de ciclina D provocam a desregulação da via ciclina D-CDK4/6-pRb que culmina com a diminuição da senescência celular, na progressão descontrolada do ciclo celular e consequente proliferação anormal de células.^{6,7,10}

Os inibidores das CDK4/6 são uma abordagem terapêutica dirigida que apresenta biodisponibilidade oral e que revolucionou o tratamento do cancro da mama HR+ e HER2- que, em geral, é tratado com recurso a hormonoterapia apesar da suscetibilidade em desenvolver resistências endócrinas que envolvem a via de sinalização ciclina D-CDK4/6-pRb, entre outras.^{6,9,11} Estes fármacos impedem a fosforilação da pRb, bloqueando a ação dos fatores de transcrição E2F e, por consequência, a progressão do ciclo celular e a proliferação das células cancerígenas.^{6,11,12} No entanto, a sua atividade depende da existência de uma pRb funcional.^{6,9} A administração concomitante da hormonoterapia aumenta a eficácia dos inibidores CDK 4/6 uma vez que impede a estimulação das células cancerígenas dependentes de estímulos estrogénicos e inibe, por conseguinte, a formação do complexo ciclina D-CDK4/6.¹¹ Estes agentes antineoplásicos estão aprovados no tratamento do cancro da mama HR+ e HER2- metastático ou localmente avançado em combinação com hormonoterapia, nomeadamente com um inibidor da aromatase (letrozol, anastrozol ou exemestano) ou com um antagonista competitivo dos ER (fulvestrant).⁹

O abemaciclib, o ribociclib e o palbociclib são inibidores seletivos reversíveis das CDK 4/6 metabolizados hepaticamente pela CYP3A4.^{8,11,12} Porém, apresentam diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas, bem como perfis toxicológicos diferentes.¹¹ Embora compartilhem uma estrutura química semelhante, razão pela qual apresentam elevada seletividade para CDK 4 e 6, a estrutura do abemaciclib possui pequenas diferenças em comparação com os outros dois fármacos.^{6,9} Estas diferenças estruturais podem ser a explicação para a maior afinidade verificada para a CDK 4 e para a inibição de outras CDK.^{6,9,12} Tendo em conta que a CDK 6 desempenha um papel fundamental na diferenciação de células estaminais hematopoiéticas bem como na sua

proliferação, o palbociclib e o ribociclib estão associados a maior toxicidade hematológica (citopenias), nomeadamente ao desenvolvimento de neutropenias.^{8,9,11} Por esta razão, estes fármacos são administrados num esquema com interrupção de dose devido ao efeito citostático nos precursores de neutrófilos presentes na medula óssea (administrados uma vez por dia durante três semanas, seguindo-se uma semana de pausa para a recuperação da mielossupressão).^{8,11} No entanto, os efeitos hematológicos causados pela administração destes inibidores são facilmente tratados com cuidados de suporte e/ou ajustes de dose, por serem rapidamente reversíveis, em oposição aos agentes quimioterápicos citotóxicos.^{8,9} Uma vez que o abemaciclib demonstra menor toxicidade hematológica (menor efeito na supressão da medula óssea), provavelmente devido à maior afinidade pela CDK 4, é possível a administração do abemaciclib num esquema posológico contínuo que resulta numa diminuição da proliferação tumoral mais eficaz.^{6,7,11}

Relativamente ao perfil toxicológico destes inibidores, os efeitos gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) também são verificados.¹⁰ No entanto, são induzidos mais frequentemente pelo abemaciclib, sobretudo a diarreia, possivelmente pela inibição de CDK 9.¹⁰⁻¹² As toxicidades associadas ao uso destes inibidores podem ser facilmente controladas com a realização regular de hemograma completo e com a adoção de medidas preventivas, entre as quais a ingestão de líquidos, a toma de antieméticos, antidiarreicos e, ainda, a modificação da dieta.⁸⁻¹⁰ Evidências científicas sugerem que o abemaciclib também impede o ciclo celular na fase G2, bloqueando a transição para a fase M (mitose), favorecendo a regressão tumoral.^{7,12} Esta ação pode ser justificada provavelmente pelo facto de o abemaciclib possuir a capacidade de inibir diferentes CDK.⁷ O abemaciclib apresenta também maior lipofilicidade em comparação com o ribociclib e o palbociclib, o que permite uma maior penetração do tecido mamário e também da barreira hematoencefálica (BHE), aumentando a sua capacidade para inibir o crescimento tumoral e demonstrando o seu potencial para o tratamento de cancro e de metástases ao nível do cérebro.^{7,11,12}

Conclusão: Devido às características estruturais, farmacocinéticas, farmacodinâmicas e toxicológicas do abemaciclib, este foi o único fármaco eficaz em monoterapia.^{7,12} Por esta razão, foi aprovado pela *Food and Drugs Administration* (FDA) para o tratamento do cancro da mama HR+ e HER2-metastático ou localmente avançado em monoterapia após progressão da doença com quimioterapia e hormonoterapia.^{6,7,12} Recentemente, o abemaciclib foi também aprovado para o tratamento adjuvante do cancro da mama HR+ e HER2- precoce com nódulos positivos e de alto risco de recorrência em combinação com hormonoterapia, mostrando-se uma alternativa terapêutica para os pacientes de maior risco ou que desenvolveram resistências endócrinas primárias ou adquiridas.^{9,13} Dado o potencial demonstrado por esta classe farmacológica, principalmente do abemaciclib, vários estudos estão a investigar a utilização destes fármacos em terapia neoadjuvante e em monoterapia ou em combinação no tratamento de outras patologias.^{7,11}

Atividade 2: Glucarpidase como tratamento de resgate em situações de toxicidade induzida por metotrexato

Contextualização: Durante o estágio curricular em farmácia hospitalar, tive a oportunidade de contactar, diariamente, com práticas clínicas que asseguram a proteção dos pacientes e a promoção de saúde. Após a admissão de um paciente com elevada concentração plasmática de metotrexato (MTX), fui desafiada a desenvolver uma revisão sobre a intervenção farmacológica a utilizar no combate à toxicidade induzida por doses elevadas de MTX, que constitui uma emergência médica devido ao risco elevado de nefrotoxicidade. Este caso resume a importância da brevidade da administração de glucarpidase num contexto real de toxicidade aguda e, ainda, sobre as estratégias preventivas utilizadas para uma administração segura e eficaz de MTX.

Desenvolvimento: O MTX é um análogo estrutural do ácido fólico (também designado vitamina B9) comumente prescrito para o tratamento de neoplasias malignas (por exemplo, leucemia linfoblástica aguda) ou de doenças autoimunes (por exemplo, artrite reumatoide) apresentando diferentes esquemas posológicos dependendo da via de administração.¹⁴⁻¹⁶ Este fármaco atua na via metabólica do ácido fólico através da inibição competitiva da enzima dihidrofolato redutase e, desta forma, impede a conversão do ácido fólico na sua forma ativa tetrahidrofolato (THF).¹⁶⁻¹⁸ Por conseguinte, o MTX inibe indiretamente a formação dos subprodutos de THF que são dadores de átomos de carbono importantes para a ação de várias enzimas como por exemplo, a metionina sintetase, a timidilato sintetase e a 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilase (AICAR transformilase) que controlam o metabolismo celular e a síntese de metionina, timidina e purinas, respetivamente.^{16,19} Deste modo, a administração do MTX inibe a biossíntese dos nucleóticos essenciais à formação dos ácidos nucleicos e reparação do DNA, pelo que impede a proliferação celular de células neoplásicas.¹⁸⁻²⁰ Além disso, ao provocar a diminuição da síntese de metionina, aminoácido essencial para a síntese de S-adenosilmetionina, impede a metilação celular e a síntese proteica que são processos vitais na regulação e sobrevivência das células.^{19,20} Todavia, para além da indução de efeitos citotóxicos, o MTX também apresenta ação anti-inflamatória e imunossupressora.^{16,18} Esta ação pode ser explicada pela acumulação do ribonucleótido 5-aminoimidazol-4-carboxamida que inibe a enzima adenosina monofosfato desaminase e provoca um aumento dos níveis de adenosina intracelular e extracelular.^{18,20} Relativamente à duração da ação e à intensidade dos efeitos promovidos pela administração do MTX, estes estão relacionados com a sua ligação a resíduos de glutamato (MTXPG, do inglês *methotrexate polyglutamate*).^{19,20} A folilpoliglutamato sintetase (FPGS) provoca a retenção intracelular de MTXPG, causando o aumento do tempo de semivida e, ainda, o aumento da inibição das reações enzimáticas dependentes de folato, sobretudo a reação mediada pela AICAR transformilase.^{16,19,20}

A prescrição de quimioterapia com doses elevadas de MTX ($\geq 500 \text{ mg/m}^2$), geralmente, por via intravenosa (IV) está frequentemente associada a um elevado risco de nefrotoxicidade.^{16,17,21} A maior parte do MTX é eliminado do organismo por excreção renal.²² No entanto, tanto o MTX como os metabolitos 7-hidroxi-metotrexato e ácido 2,4-diamino-N10-metilpteróico (DAMPA) precipitam a pH ácido ($\text{pH} < 7$).^{17,22} A precipitação e a formação de cristais no lúmen dos túbulos renais explicam a nefrotoxicidade induzida pelo MTX e a necessidade de monitorização da função renal antes, durante e após o tratamento, através de diferentes parâmetros (creatinina sérica, débito urinário, ureia sérica e pH urinário).^{17,22} Deste modo, é necessário o uso profilático de um medicamento de resgate para uma administração segura de doses elevadas de MTX.²² O ácido folínico, geralmente administrado sob a forma de folinato de cálcio (sal de cálcio de 5-formil do ácido tetra-hidrofólico) implica medidas de suporte como a hidratação IV, para manter a produção de urina, e a alcalinização urinária para aumentar a solubilidade do MTX e dos seus metabolitos.^{22,23} A administração de folinato de cálcio (forma reduzida e ativa do ácido fólico) restaura os níveis intracelulares de THF, que são importantes para o ciclo do folato e para a proliferação celular.^{16,18,24} Deste modo, a administração do folinato de cálcio, entre 24 a 36 horas após o início da infusão de MTX é fundamental para proteger as células saudáveis dos efeitos tóxicos (neurotoxicidade, mielossupressão e toxicidade gastrointestinal) mantendo a eficácia antineoplásica do MTX.^{17,18,24} Contudo, o folinato de cálcio compete com o MTX pela ligação aos recetores de folato e pela ligação à FPGS no interior das células, pelo que a sua eficácia diminui significativamente na presença de doses elevadas de MTX.¹⁶ Por isso, um resgate eficiente requer hidratação e alcalinização urinária adequadas para que ocorra a rápida depuração renal do MTX.^{21,24}

Habitualmente, os protocolos de tratamento definem o procedimento de monitorização farmacocinética das concentrações plasmáticas de MTX após a infusão, e ainda as recomendações sobre a dose e a duração do resgate com folinato de cálcio, bem como sobre o ajuste da hidratação e alcalinização consoante as concentrações de MTX.¹⁷ Além disso, a prevenção da toxicidade induzida por altas doses de MTX implica a monitorização regular da creatinina sérica.²² A nefrotoxicidade induzida por doses elevadas de MTX provoca um atraso na excreção renal e deteta-se pelo aumento significativo da creatinina sérica em relação aos níveis basais.^{16,17,24} Por conseguinte, o resgate com folinato de cálcio pode não ser suficientemente eficiente para evitar a ocorrência de efeitos adversos graves em consequência de uma exposição prolongada e persistente a concentrações elevadas e tóxicas de MTX, como mielossupressão, hepatotoxicidade, neurotoxicidade, toxicidade pulmonar e gastrointestinal (mucosite), infeções, efeitos dermatológicos e, ainda, agravamento da disfunção renal.^{16,21,22,24} No entanto, também a administração simultânea de outros medicamentos nefrotóxicos ou que inibam a excreção renal (por exemplo, as sulfonamidas, o sulfametoxazol-trimetoprim (bactrim®)) e os inibidores da bomba

de protões), a presença de um histórico de insuficiência renal e hepático, pH urinário inferior a 7, hidratação inferior a 2,5-3,5 L/m² por dia e, ainda, uma administração inadequada ou retardada de folinato de cálcio (48h após o começo da infusão de MTX) favorecem o aumento nos níveis plasmáticos de MTX e potenciam a ocorrência de nefrotoxicidade e outras toxicidades graves.²⁴

Deste modo, a FDA aprovou a administração da enzima bacteriana recombinante carboxipeptidase G₂ (CPG₂), também designada glucarpidase, como tratamento de resgate em pacientes com excreção tardia que apresentem níveis sanguíneos tóxicos de MTX (>1 micromol/L) devido a disfunção renal.^{16,24} Por oposição com o folinato de cálcio, a glucarpidase degrada rapidamente o MTX plasmático originando metabolitos não citotóxicos (DAMPA e glutamato) que são excretados pelo fígado através da bilis (via alternativa à excreção renal), diminuindo assim os níveis séricos de MTX 15 minutos após administração.^{16,24} Todavia, a glucarpidase não metaboliza diretamente o MTX no interior das células, pelo que a administração contínua de folinato de cálcio é necessária para preservar as células dos efeitos tóxicos associados.¹⁶ Assim, recomenda-se a administração de folinato de cálcio 2 horas antes ou 2 horas após a administração de glucarpidase, para não comprometer a sua ação.^{16,24} Assim como no resgate com folinato de cálcio, devem ser mantidos os cuidados de suporte padrão de acordo com o protocolo de tratamento.²⁴

A toxicidade induzida por altas doses de MTX trata-se de uma emergência médica pelo que é extremamente importante o reconhecimento rápido e um tratamento eficaz para recuperar a função renal e prevenir toxicidades fatais.^{16,17,24} Deste modo, a administração de glucarpidase em pacientes que foram previamente tratados com todos os cuidados padrão de resgate e de suporte deve ocorrer dentro de 48 a 60 horas (até um máximo de 96 horas) após o começo da infusão de MTX.^{16,24} A administração de glucarpidase dentro deste período potencia a prevenção das toxicidades induzidas pelo MTX e reduz o risco de complicações fatais.²⁴ A disfunção renal é reversível com o aumento da hidratação, da dose de folinato de cálcio e, quando necessário, com a administração de glucarpidase.^{16,17} Todavia, na impossibilidade de administrar glucarpidase, os pacientes devem realizar hemodiálise de alto fluxo.^{16,24}

Conclusão: A recuperação da função renal é fundamental para que possa ocorrer a continuidade do tratamento e depende de vários fatores, nomeadamente, da condição renal pré-existente, do reconhecimento rápido da toxicidade e da adoção imediata das medidas preventivas, de modo a evitar toxicidades adicionais.¹⁷ Após a recuperação da taxa de filtração glomerular, os pacientes podem retomar o tratamento com MTX.^{16,17} Em suma, enquanto farmacêuticos temos a responsabilidade de assegurar o cumprimento dos protocolos de tratamento, identificar antecipadamente os pacientes com maior risco de toxicidade, além de avaliar as possíveis interações medicamentosas que possam contribuir para a indução da nefrotoxicidade garantindo, assim, uma monitorização adequada ao longo do tratamento.

Atividade 3: Miastenia gravis: alteração neurológica associada à administração de pembrolizumab

Contextualização: A farmacovigilância é fundamental para garantir uma utilização segura e eficaz de medicamentos, e compreende a identificação, a avaliação e a prevenção de RAM. Enquanto profissionais de saúde temos a responsabilidade de monitorizar os efeitos dos medicamentos, despistar reações adversas e notificá-las. A notificação de RAM permite a deteção de reações novas, tardias, raras ou pouco frequentes. Neste sentido, após a suspeita de um caso de miastenia gravis induzida pelo pembrolizumab, decidi investigar esta condição autoimune com o objetivo de reconhecer precocemente os seus sintomas e prevenir complicações potencialmente fatais.

Desenvolvimento: Os linfócitos T expressam na sua superfície recetores co-inibitórios, comumente designados *checkpoints* imunitários, entre os quais a proteína de morte celular programada-1 (PD-1, do inglês *programmed cell death protein-1*) e o antigénio 4 de linfócitos T citotóxicos (CTLA4, do inglês *cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*).²⁵⁻²⁷ A tolerância imunológica envolve a regulação negativa da resposta imunitária através da interação do recetor PD-1 com o ligando PD-L1 que, por consequência, desencadeia o controlo da inflamação local e do fenómeno de autoimunidade.^{25,27} Contudo, as células cancerígenas têm a capacidade de evadir a resposta do sistema imunitário através de diversos mecanismos, incluindo o aumento da expressão do ligando PD-L1 que, por sua vez, impede a ação dos linfócitos T citotóxicos no microambiente tumoral, potenciando a tolerância imunológica e a proliferação das células cancerígenas.²⁵⁻²⁷ Deste modo, os inibidores dos *checkpoints* imunológicos (ICI) como o pembrolizumab que pertence à classe dos anti-PD-1, têm demonstrado crescente importância devido à elevada eficácia em contexto clínico.^{26,28} Todavia, a administração está frequentemente relacionada com efeitos adversos graves e atípicos associados ao sistema imunitário que, raramente, se observam na imunoterapia convencional.^{25,28,29}

O pembrolizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia o recetor PD-1 dos linfócitos T ativados, impedindo a sua interação com o ligando PD-L1 expresso na superfície das células cancerígenas.^{25,29} Deste modo, é responsável pela reativação da resposta imunitária e pela proliferação dos linfócitos T direcionados contra as células cancerígenas.²⁹ Contudo, existe um elevado risco associado a esta opção terapêutica, uma vez que os linfócitos T ativados podem “atacar” tecidos saudáveis cujas células apresentem antígenos comuns aos das células cancerígenas e, desta forma, potenciar a ocorrência de reações autoimunes.^{27,29,30} Além disso, os efeitos adversos associados à administração de pembrolizumab também podem ser explicados pela resposta induzida por citocinas inflamatórias ou pela ativação da via do complemento.^{27,30} Os efeitos adversos associados ao sistema imunitário podem afetar, de forma variável, múltiplos outros sistemas, entre os quais cutâneo, gastrointestinal, pulmonar, cardiovascular, endócrino, musculoesquelético, hematológico e neurológico.^{27,31} Estudos sugerem que 1-5% dos pacientes

tratados com ICI, nomeadamente inibidores PD-1, apresentam efeitos adversos neurológicos relacionados com o sistema neuromuscular como, por exemplo, a miastenia gravis.^{27,29,30}

A miastenia gravis (MG) é um efeito adverso raro e potencialmente fatal que resulta de um processo autoimune mediado por anticorpos.^{32,33} Esta condição autoimune caracteriza-se pela perda de comunicação entre as terminações nervosas e os músculos devido à produção de anticorpos contra as proteínas endógenas da membrana pós-sináptica, que são fundamentais para a transmissão colinérgica na junção neuromuscular (JNM).^{32,34} Os autoanticorpos mais frequentemente identificados em pacientes com MG são as subclasses IgG1 e IgG3 e estão associados à ativação do sistema do complemento através da ligação aos recetores nicotínicos da acetilcolina.^{32,34} A ativação do sistema complemento resulta na formação do complexo de ataque à membrana que é responsável pela destruição da membrana pós-sináptica do músculo esquelético e, conseqüentemente, pela diminuição de recetores nicotínicos da acetilcolina e de canais de sódio envolvidos na transmissão colinérgica.^{32,34} Adicionalmente, estes anticorpos conseguem ligar-se aos recetores e modular a sua atividade endocítica, aumentando a sua degradação, ou bloquear a ligação da acetilcolina aos recetores, cujo mecanismo ainda não é totalmente conhecido.^{32,34} Por outro lado, os autoanticorpos menos identificados em MG são da subclasse IgG4 que, por sua vez, não estão associados à ativação do sistema do complemento.^{32,34} Estes anticorpos ligam-se à tirosina quinase músculo-específica (MuSK, do inglês *muscle-specific kinase*), impedem a sua fosforilação e a subsequente ativação da via de sinalização responsável pela acumulação dos recetores nicotínicos da acetilcolina (AChR, do inglês *acetylcholine receptor*) na membrana pós-sináptica bem como a manutenção da atividade da JNM.^{32,34} Além disso, a fosforilação de MuSK pode também ser impedida através da ligação de autoanticorpos IgG1 e IgG2 à proteína 4 relacionada com o recetor da lipoproteína de baixa densidade (Lrp4, do inglês *low-density lipoprotein receptor-related protein 4*).^{32,34} Em suma, todo este processo de comprometimento da transmissão neuromuscular culmina na diminuição da contração dos músculos esqueléticos.^{32,34}

A MG é identificada nos primeiros meses após o início da toma de ICI e, geralmente, ocorre a partir das 4 semanas.^{30,31} A manifestação clínica predominante é a fraqueza muscular, cuja forma mais ligeira é caracterizada pelo comprometimento dos músculos oculares.³² Por sua vez, as manifestações mais graves englobam o comprometimento dos músculos bulbares, dos membros ou, ainda, dos músculos respiratórios.³² Assim, os sintomas mais frequentemente associados à MG variam desde disfagia, disartria, diplopia (visão dupla) e ptose.^{28,32} O diagnóstico de MG induzida por ICI é um diagnóstico clínico que prioriza os sintomas descritos pelos pacientes, devendo ser considerado para todos os pacientes que apresentem efeitos neurotóxicos num período de 16 semanas após o início da administração de ICI.^{30,34} Por sua vez, a confirmação do diagnóstico é um processo bastante complexo devido ao desenvolvimento concomitante de outros efeitos

nerológicos (por exemplo, miosite, encefalite e neuropatia periférica) e de outras imunotoxicidades (por exemplo, a tireoidite, hipofisite e miocardite) inespecíficas e que se sobrepõem.^{30,31} Frequentemente surgem casos de miastenia gravis induzida por ICI com desenvolvimento simultâneo de miosite e miocardite (síndromes de sobreposição).³⁰ No entanto, níveis elevados de enzimas musculares (por exemplo, creatina fosfoquinase) podem auxiliar o correto diagnóstico.³⁰ A inexistência de anticorpos anti-AChR e anti-MuSK não descarta a possibilidade de MG induzida por ICI, embora a sua presença facilite o diagnóstico.³⁰ Contudo, na ausência de anticorpos o diagnóstico pode ser confirmado com base na transmissão neuromuscular, através do teste de estimulação nervosa repetitiva ou de eletromiograma que registam a diminuição da amplitude do potencial de ação bem como o aumento do tempo entre o início do potencial de ação de duas fibras musculares individuais, respetivamente.^{30,32,34}

Tendo em conta o início agudo e o rápido agravamento clínico da MG, a realização de um diagnóstico precoce é crucial para minimizar o agravamento da fraqueza muscular e o comprometimento dos músculos bulbares e respiratórios, que podem desencadear uma insuficiência respiratória aguda, exigindo intubação endotraqueal ou ventilação mecânica (crise miasténica), ou ser mesmo fatal.^{30,33} As estratégias de tratamento iniciais da MG induzida por ICI incluem, geralmente, a interrupção da administração de ICI e a administração de imunossuppressores.^{27,30,34} Dependendo da gravidade e da preferência do médico e do paciente, a administração de inibidores da acetilcolinesterase é uma opção para o tratamento dos sintomas da MG, pois favorece o aumento dos níveis de acetilcolina na JNM.^{30,34} Adicionalmente, em condições mais graves, como as crises miasténicas, o tratamento também pode incluir a administração de imunoglobulina intravenosa ou a plasmaferese, devido ao rápido início de ação.^{27,30,34} Por sua vez, nos casos refratários de MG a utilização de outros imunossuppressores pode ser considerada, nomeadamente o anticorpo monoclonal rituximab que diminui o número de linfócitos B produtores de anticorpos e que pode auxiliar no tratamento de neurotoxicidades imunomediadas, potencialmente fatais ou irreversíveis.^{29,31,34}

Conclusão: Os ICI são uma opção terapêutica para o tratamento de diversos tipos de cancro.²⁷ Todavia, a utilização destes ICI está associada a reações imunes graves e raras como a MG.²⁸ Devido à ampla variedade de manifestações clínicas descritas pelos pacientes, a diferentes graus de gravidade e à possibilidade de serem um risco para a vida, o diagnóstico precoce é crucial para um tratamento atempado e eficaz e garantir assim um melhor prognóstico.^{28,29} Por fim, destacar ainda que a notificação de RAM é importante para a adoção de novas medidas de prevenção e de resposta imediata, de modo a minimizar o risco de vida associado à administração de ICI como o pembrolizumab, realçando a importância da farmacovigilância na promoção de saúde.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1- Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária foi desenvolvido na Farmácia Avenida, durante o período de tempo compreendido entre os meses de maio e agosto sob a orientação da Diretora Técnica Dra. Maria Paula da Costa Lamela da Silva. A farmácia situa-se na cidade de Barcelos, perto da estação ferroviária de Barcelos e da Unidade de Saúde Familiar de Santo António. A equipa da Farmácia Avenida é constituída por oito elementos: quatro farmacêuticos e quatro técnicos de farmácia. O seu horário de funcionamento é das 8:30h até às 20:30h, nos dias úteis, e das 8:30h até às 19h ao sábado. A Farmácia Avenida cumpre as normais gerais e específicas aprovadas e descritas no manual das Boas Práticas Farmacêuticas (BPF) de Farmácia Comunitária.³⁵

As instalações permitem a acessibilidade a todos os cidadãos, incluindo os de mobilidade reduzida, e garantem as condições necessárias ao conforto dos pacientes e respeitam a privacidade dos mesmos. Com esse propósito, existe um gabinete para um atendimento personalizado, além de uma sala específica para a administração de medicamentos injetáveis e vacinas. Possui também uma área para a prestação de outros serviços disponibilizados pela farmácia, nomeadamente, a medição de parâmetros físicos e fisiológicos (peso corporal, altura, índice de massa corporal, pressão arterial e frequência cardíaca) e bioquímicos (glicose, colesterol total, triglicerídeos (TG)). Além disso, o espaço interior está organizado por categorias (farmácia da família, nutrição clínica, suplementos alimentares, dermofarmácia e cosmética, higiene íntima e corporal, saúde capilar e oral, entre outros) o que facilita a comunicação e o aconselhamento entre os utentes e os profissionais de saúde. Existem ainda outros serviços disponibilizados pela farmácia como consultas de nutrição e podologia. A farmácia disponibiliza, diariamente, o serviço de preparação individualizada da medicação (PIM) e, por isso, tem à disposição uma área para a sua realização. Este processo de preparação automatizado semanal realizado, aproximadamente, para 400 utentes consiste no reacondicionamento dos medicamentos para promover a adesão e o uso correto dos medicamentos. Dispõe ainda de um laboratório para a produção de manipulados de acordo com as BPF, além de todo o material, fontes de informação (formulários galénicos e farmacopeias) e legislação em vigor.³⁵ Ao longo do estágio tive sempre à disposição fontes de informação que me auxiliaram no exercício das funções farmacêuticas, bem como acesso ao software Sifarma. Uma das grandes vantagens da Farmácia Avenida é o robot de armazenamento interligado com o Sifarma, no local destinado à receção de encomendas, que permite um armanezamento rápido (facilitando a gestão dos stocks e o controlo dos prazos de validade) assim como a rápida dispensa durante o atendimento (simplificando o atendimento). A rentabilização do tempo e do trabalho assegura assim o aumento da eficiência e produtividade diária dos profissionais.

2- Cronograma de atividades e sua explicação

O estágio em farmácia comunitária descreve um processo contínuo de desenvolvimento prático e de aprendizagem ao longo de quatro meses. Na fase inicial, a observação, a comunicação e a interação social foram imprescindíveis para uma melhor adaptação e integração na equipa farmacêutica. De forma a contribuir para a rotatividade das tarefas, para a organização e para o bom funcionamento da farmácia comecei por realizar atividades de controlo e gestão de stocks relacionadas ao aprovisionamento de encomendas, tais como a realização, receção, verificação e armazenamento adequado de encomendas, incluindo o controlo dos prazos de validade e das condições de conservação, a rotação de stocks e a gestão e regularização de devoluções e reservas. Estas atividades são fundamentais para garantir a prestação dos cuidados de saúde e a viabilidade dos serviços farmacêuticos e, por isso, a sua realização abrangeu todo o período de estágio.

Adicionalmente, contribuí para outros serviços prestados na farmácia que envolvem um serviço centralizado no doente, como por exemplo, a determinação da pressão arterial e do perfil lipídico, bem como o aconselhamento sobre práticas benéficas para a saúde, inteirando-me desta forma com a comunidade e com a atividade farmacêutica. A evolução gradual e cumulativa das tarefas farmacêuticas ocorreu ao longo do estágio como demonstrado na tabela 2. Após um período observacional e de supervisão comecei a realizar autonomamente a dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) e não sujeitos a receita médica (MNSRM) e de outros produtos de saúde, além de todas as atividades relacionadas com a dispensa de medicação, nomeadamente, a receção e validação de prescrições médicas, aconselhamento e orientação garantindo a segurança e efetividade do tratamento (posologia, modo de administração, duração, efeitos adversos e contraindicações), verificação de interações medicamentosas, promoção da adesão à terapêutica, gestão de medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, avaliação e monitorização, preparação de MM e o esclarecimento de dúvidas. A execução destas tarefas ocorreu sempre com o auxílio e colaboração da equipa farmacêutica, sendo este processo de interajuda relevante para a correta transmissão do conhecimento a cada paciente. Nos últimos meses, além de estar em contacto com o serviço PIM tive a possibilidade de me familiarizar com os procedimentos efetuados no processamento do receituário da farmácia e faturação, tendo em conta os principais acordos existentes com o Sistema Nacional de Saúde ou outras entidades responsáveis. Nos meses de maio e agosto participei ativamente em programas de educação para a saúde, especificamente, no rastreio de insuficiência venosa para o qual elaborei um folder educativo (Anexo II), e na realização de um rastreio de intolerância à lactose com o apoio da Tecnimede.

Tabela 2 - Cronograma das atividades distribuídas e executadas em Farmácia Comunitária.

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto
Aprovisionamento e gestão de stocks: Realização de encomendas (diárias, manuais e instantâneas)		✓	✓	✓
Receção, verificação e armanejamento de encomendas	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade	✓	✓	✓	✓
Gestão e regularização de devoluções		✓	✓	✓
Gestão de reservas (faturadas e não faturadas)	✓	✓	✓	✓
Dispensa: Observação de atendimentos ao público	✓	✓		
Realização de atendimentos e aconselhamento		✓	✓	✓
Dispensa de MSRM, MNSRM e outros produtos de saúde; Dispensa de psicotrópicos e/ou estupefacientes		✓	✓	✓
Medicamentos e MM: Legislação; Preparação de MM na farmácia; Cálculo do preço de venda ao público; Dispensa			✓	✓
Serviços farmacêuticos: Serviço PIM			✓	✓
Gestão da farmácia: Receituário e faturação			✓	
Medição de parâmetros físicos, fisiológicos e bioquímicos	✓	✓	✓	✓
Programas de educação para a saúde: Rastreio de insuficiência venosa; Rastreio de intolerância à lactose	✓			✓

3- Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Problemas associados à toma de isotretinoína no tratamento da acne

Contextualização: Durante o aconselhamento farmacêutico a um jovem adolescente surgiu a possibilidade dos sintomas apresentados, neste caso secura ocular e sensibilidade às lentes de contacto, pudessem estar relacionados com a utilização de isotretinoína. Desta forma, solicitaram-me uma revisão da literatura acerca do uso de isotretinoína no tratamento da acne, possíveis efeitos secundários que advêm da sua toma e, ainda, contraindicações existentes.

Desenvolvimento: A acne vulgar define-se como uma doença dermatológica multifatorial, mais prevalente em adolescentes e jovens adultos do sexo feminino, mas mais grave no sexo masculino, embora possa também desenvolver-se noutras faixas etárias.³⁶⁻³⁸ Esta doença inflamatória crónica surge nos folículos pilosebáceos e desenvolve-se a partir da produção e secreção excessiva e anormal de sebo pelas glândulas sebáceas, que culmina com a obstrução dos poros.^{37,39} O aumento da produção de sebo, que se relaciona diretamente com o aumento dos níveis de testosterona ou

com a hipersensibilidade das glândulas a esta hormona sexual androgénica, é frequentemente acompanhado por alterações da sua composição.^{36,39} Esta condição afeta sobretudo áreas do corpo que apresentam maior concentração de glândulas sebáceas como a parte superior das costas e dos braços, o rosto e, ainda, o peito.³⁷ No desenvolvimento desta patologia segue-se a descamação anormal do epitélio folicular resultante da proliferação excessiva de queratinócitos que revestem os folículos.^{37,39} De seguida, ocorre a acumulação de corneócitos (queratinócitos diferenciados e mais ricos em queratina que constituem a camada mais externa da pele) que não descamam e que, juntamente com lípidos e monofilamentos, promovem a oclusão dos poros (comedogénese).³⁷ Deste modo, a obstrução folicular em conjunto com o aumento da quantidade de sebo potenciam a proliferação e colonização de bactérias anaeróbias gram-positivas, constituintes da microflora dos folículos sebáceos, que se denominam por *Cutibacterium acnes* (ou *Propionibacterium acnes*).^{37,39} Estas bactérias produzem uma lipase cuja função é a decomposição dos triglicerídeos do sebo em ácidos gordos (AG) livres e glicerol, facilitando a formação de comedões.³⁷ Esta colonização culmina com a ativação do sistema imunitário e o desenvolvimento de inflamação.³⁷

A acne vulgar é a forma mais comum de acne, caracterizando-se pelo aparecimento de lesões na pele não associadas ao processo inflamatório, como o aparecimento de pontos pretos (comedões abertos) e pontos brancos (comedões fechados), ou de maior gravidade associadas a uma resposta inflamatória, como o aparecimento de pápulas, pústulas, nódulos e quistos, que provocam a hiperpigmentação na pele e a formação de cicatrizes definitivas.^{36,38,39} Esta doença é classificada consoante a frequência e a gravidade das lesões associadas à elevada produção de sebo.^{38,39} O desenvolvimento da acne está relacionado com o estilo de vida (alimentação, stress, hábitos sociais como a exposição ao fumo do tabaco, e ainda o uso de medicamentos e cosméticos comedogénicos), com o meio ambiente (poluição, temperatura e humidade, exposição solar) e, ainda, com fatores intrínsecos que incluem a predisposição genética, as alterações hormonais associadas à puberdade ou gravidez e doenças endocrinológicas.³⁶⁻³⁸

A isotretinoína (ácido 13-cis retinóico) trata-se de um retinóide de ação sistémica, administrado por via oral, cuja estrutura química deriva da vitamina A.^{38,40,41} O seu uso está indicado no tratamento da acne inflamatória grave resistente ao tratamento com antibióticos sistémicos e terapêuticas tópicas (antibióticos e retinoides).^{38,40,42} A isotretinoína atua não só na diminuição da produção e secreção de sebo, como também na redução do tamanho das glândulas sebáceas e do ducto pilossebáceo.^{40,43} O seu efeito preventivo na comedogénese resulta da normalização da queratinização folicular e da diminuição da produção de sebo, impedindo, desta forma, o bloqueio dos poros.⁴³ Além disso, possui uma ação antibacteriana indireta ao melhorar o microambiente do folículo piloso, reduzindo assim o processo inflamatório superficial e ductal associado.⁴³ A sua ação anti-inflamatória relaciona-se principalmente com a diminuição da expressão de recetores na

superfície de células do sistema imune, por exemplo monócitos, que, por conseguinte, diminui a libertação de citocinas pró-inflamatórias.^{41,43} A dose inicial recomendada é de 0,5 mg/kg/dia variando até 1 mg/kg/dia, conforme a tolerabilidade apresentada pelo paciente, durante 16 a 24 semanas, à exceção dos doentes com insuficiência renal grave cuja dose inicial deve ser 10 mg/dia.^{40,42} Apesar da elevada eficácia no tratamento da acne a longo prazo devido ao amplo mecanismo de ação nas diferentes fases do processo fisiopatológico, a sua administração está associada a vários efeitos adversos, geralmente reversíveis após a conclusão do tratamento.^{38,42-44}

Estima-se que 90% da população que utiliza isotretinoína apresenta sintomas mucocutâneos.^{40,43} Estes sintomas são dependentes da dose administrada e facilmente atenuados com recurso a terapêuticas adicionais ou ajuste de dose.^{40,42,43} Entre os vários efeitos secundários destaca-se a secura da pele (xerose) que, por consequência, aumenta a fragilidade cutânea, a descamação da pele e a sensação de prurido, contribuindo para a ocorrência de dermatite em zonas de maior sensibilidade.^{40,42,44} Além disso, são notificados regularmente sintomas de secura labial (queilite retinoide), das membranas mucosas da boca (xerostomia) e, ainda, da mucosa nasal que, por vezes, culminam em episódios de epistaxis (hemorragias nasais).^{40,42-44} Frequentemente, observam-se efeitos de secura ocular (xeroftalmia), muitas vezes acompanhada de dor, irritação, inflamação das pálpebras (blefarite), inflamação da córnea (queratite) e conjuntivite, contribuindo para a diminuição da capacidade visual (visão turva ou opaca), sobretudo noturna.⁴²⁻⁴⁴ Esporadicamente, alterações de foro psiquiátrico, tais como variações de humor e depressão são observadas em alguns adolescentes.⁴²⁻⁴⁴ Casos de alopecia, alterações nas unhas, intolerâncias ao sol, nomeadamente pelo desenvolvimento de queimaduras solares, fotofobia e sensibilidade às lentes de contacto ocorrem raramente.^{42,44} A nível do sistema musculoesquelético referem-se, principalmente, sintomas como a artralgia (dores articulares), mialgia (dores nos músculos) e lombalgia (dor na região lombar da coluna).^{40,42} A utilização de isotretinoína também está associada ao aumento dos níveis das enzimas transaminases produzidas pelo fígado e dos níveis séricos de triglicéridos e glicose.⁴² Deste modo, é necessário a avaliação da função hepática e dos níveis lipídicos sanguíneos antes e após o tratamento, estando contraindicado para pessoas com hábitos etílicos.^{40,42-44} Por se tratar de um composto teratogénico, este fármaco está contraindicado em grávidas, mulheres a amamentar ou em risco de engravidar e, por isso, apresenta orientações indispensáveis no início, durante e após o tratamento.^{42,43}

Conclusão: Enquanto farmacêuticos comunitários temos o dever de participar ativamente no aconselhamento e dispensa de medicamentos e de outros produtos de saúde de forma consciente e responsável. Deste modo, torna-se necessário e fundamental o conhecimento científico prévio das terapias disponíveis, dos seus efeitos secundários e contraindicações para orientar e alertar os pacientes de forma correta. Deste modo, adquirimos as competências necessárias para educar os

pacientes sobre o uso correto dos medicamentos face às suas necessidades, para esclarecer todas as dúvidas sobre possíveis reações adversas, monitorizando e promovendo a adesão à terapêutica ao longo de todo o tratamento, garantindo um tratamento seguro e eficaz.

É imperativo alertar os pacientes da impossibilidade em doar sangue durante o tratamento e no primeiro mês após o término da utilização de isotretinoína devido à toxicidade embriofetal relacionada com a apoptose das células da crista neural.^{40,42,45} Além disso, durante o tratamento e nos seis meses subsequentes à conclusão do mesmo, devem ser evitados os procedimentos estéticos e tratamentos de pele dermoabrasivos como, por exemplo, a depilação e o uso de radiação laser, sendo recomendada a utilização de proteção solar ultravioleta diária, de forma a evitar o desenvolvimento de dermatite e o aparecimento de marcas e cicatrizes na pele.^{40,42} Deve-se ainda orientar todas as mulheres em idade fértil para o cumprimento do programa de prevenção da gravidez, que refere o uso de contraceção ininterrupta desde um mês antes do início do tratamento até um mês após o fim do tratamento com isotretinoína, de preferência com uma combinação de dois métodos contraceptivos (inclusive um método de barreira).^{42,43} Não obstante, deve-se aconselhar a realização de testes de gravidez antes, durante e cinco semanas após o tratamento.^{42,43} Devido ao elevado risco de desenvolvimento de sintomas mucocutâneos e oculares que promovem a não adesão à terapêutica, os farmacêuticos desempenham um papel indispensável na sugestão de medidas e estratégias para minimizá-los, promovendo a melhoria dos resultados terapêuticos. Assim, para atenuar esses efeitos adversos, deve ser aconselhada a utilização frequente de cremes hidratantes, pomadas ou batons labiais, além de produtos oftálmicos de limpeza suave, lágrimas artificiais ou soluções hidratantes e lubrificantes.^{42,43} Além disso, o farmacêutico deve referir que os suplementos alimentares e multivitamínicos à base de vitamina A não devem ser tomados devido ao risco de hipervitaminose A, bem como referir a contraindicação da toma concomitante de isotretinoína e tetraciclina.^{42,43} Em suma, sendo a acne uma das patologias dermatológicas mais comuns este conhecimento revela-se uma mais-valia para os profissionais de saúde, tendo em conta as suas contraindicações e os vastos efeitos secundários de elevada frequência, auxiliando o médico nas orientações e monitorização rigorosas.

Atividade 2: ABRYSVO: A nova vacina preventiva do vírus sincial respiratório

Contextualização: No decorrer de um aconselhamento farmacêutico, uma grávida no terceiro trimestre de gravidez questionou-me sobre a disponibilidade da nova vacina para prevenção de infeções do trato respiratório inferior (ITRI) graves provocadas pelo vírus sincial respiratório (VSR), pelo que surgiu o interesse em explorar este tema. O vírus acomete, principalmente, indivíduos de maior vulnerabilidade cujo sistema imunitário se encontra comprometido ou na ausência de um sistema imunitário totalmente desenvolvido, como é o caso das crianças recém-nascidas até aos

dois primeiros anos de vida, dos bebês prematuros, dos idosos, bem como os que apresentam comorbilidades pré-existentes (doenças cardiopulmonares) e ainda os imunossuprimidos.⁴⁶⁻⁴⁸

O VSR está associado ao desenvolvimento de ITRI graves, entre as quais a traqueobronquite, a bronquiolite e a pneumonia e, ainda, ao agravamento de doenças respiratórias crônicas como a asma e a doença pulmonar obstrutiva crônica.^{46,48} Assim, o VSR destaca-se por ser uma das principais causas a nível mundial de hospitalização e mortalidade, sobretudo dos recém-nascidos nos primeiros dois e três meses de idade.^{46,49,50}

Desenvolvimento: O VSR pertence ao género *Orthopneumovirus* e à família *Pneumoviridae* e trata-se de um vírus constituído por um genoma de ácido ribonucleico de cadeia simples, não segmentado e no sentido negativo, encapsulado por um invólucro externo.⁵¹ A sua transmissão ocorre diretamente por via de gotículas respiratórias presentes na saliva e no muco, ou indiretamente pelo contacto com a pele ou com objetos e superfícies contaminadas (fómites).^{50,52} Com base em diferenças genéticas, o VSR pode classificar-se em dois subgrupos antigénicos: o subgrupo A (VSR-A) e o subgrupo B (VSR-B).^{50,53} A variação antigénica é um mecanismo utilizado pelo vírus para escapar à resposta imune do hospedeiro, permitindo a sua evasão.⁵⁰ Relativamente à sua distribuição geográfica, ambos os subgrupos estão distribuídos de forma variável.^{49,54}

Relativamente à sua composição morfológica, este vírus expressa frequentemente no invólucro duas glicoproteínas de superfície com domínios transmembranares que são fundamentais para a ligação aos recetores de quimiocinas e aos glicosaminoglicanos das células polarizadas e ciliadas do epitélio respiratório (glicoproteína G) e para a fusão do invólucro viral com a superfície apical da membrana plasmática (proteína de fusão (F)), permitindo a entrada do vírus nas células.^{49,51,53,55} É importante realçar que estas duas proteínas são o alvo dos anticorpos neutralizantes que impedem a entrada do vírus nas células e a sua posterior propagação.^{49,53,54}

Durante o ciclo replicativo, existe uma etapa fundamental para a fusão entre as partículas virais e as células do hospedeiro: a clivagem das proteínas F.^{50,53} O processo é mediado por uma protease expressa pelas células hospedeiras que causa uma mudança conformacional da estrutura pré-fusão (instável) para a estrutura pós-fusão (estável), permitindo a penetração da partícula viral e a libertação do material genético no citoplasma.^{50,53,55} Para que ocorra a multiplicação e a disseminação do vírus é necessário que ocorra a replicação do RNA viral e a formação dos viriões.⁵⁵ Assim sendo, após a libertação do material genético no citoplasma das células hospedeiras ocorre a transcrição descontínua dos genes na presença da polimerase dependente de RNA viral (proteína L) e, simultaneamente, ocorre a replicação do RNA viral.^{53,55} Contudo, ambos os processos dependem da presença da nucleoproteína (N), da fosfoproteína (P) e das proteínas matriz M e M2 (fator de transcrição M2-1 e M2-2).^{50,53} A transcrição das duas proteínas virais não estruturais precede a síntese das proteínas estruturais, por serem responsáveis pela inibição da apoptose

celular e resposta ao interferão.⁵⁵ Deste modo, após a expressão das proteínas estruturais F, M, N e P na membrana plasmática das células hospedeiras infetadas, ocorre a formação dos viriões através da deformação da membrana, processo que depende da polimerização da actina.^{53,55} Esta deformação forma progressivamente um invólucro viral lipídico que termina com a libertação do virião.^{53,55} A expressão das proteínas F na superfície das células desencadeia a formação de sincícios, isto é, células multinucleadas características da infeção pelo VSR.^{52,55,56} Os sincícios resultam da atividade fusogénica das proteínas F que provocam a fusão de células infetadas com células vizinhas não infetadas, possibilitando a rápida disseminação do vírus.^{52,55}

A única intervenção terapêutica aprovada para a infeção por RSV era um anticorpo monoclonal (palivizumab) administrado para a prevenção de ITRI graves, somente em bebés de alto risco, nomeadamente os prematuros e os de idade inferior a 6 meses durante os picos sazonais de VSR, e os diagnosticados até 2 anos com doenças cardíacas ou pulmonares.^{48,52,57} A sua administração confere imunoprofilaxia passiva de curto prazo, neutralizando os epítomos localizados no sítio antígeno II da proteína F, comum às conformações pré e pós-fusão.^{46,48,58}

O facto de a proteína F ser a proteína imunogénica mais conservada entre os dois subgrupos e dado o seu papel na patogénese viral, o desenvolvimento de vacinas eficazes contra ambos os subgrupos VSR-A e VSR-B tem como o alvo esta proteína, em oposição à glicoproteína G que é geneticamente mais distinta.^{46,50,52} Abrysvo é o nome da vacina recentemente desenvolvida pela Pfizer.⁵⁹ Trata-se de uma vacina bivalente constituída pelos antígenos F (dos subgrupos A e B) estabilizados na conformação de pré-fusão em conjunto com um adjuvante lipídico ASO-1 que contém dois imunoestimulantes.⁵⁹⁻⁶¹ Esta formulação direciona o processamento dos antígenos F para as células apresentadoras de antígenos que, consequentemente, estimulam células T CD4⁺ específicas que favorecem a produção de anticorpos pelas células B com elevada afinidade para os epítomos da proteína F.⁶⁰ Esta vacina, previamente aprovada pela FDA para imunoprofilaxia ativa de ITRI graves em idosos com idade superior a 60 anos, foi recentemente autorizada pela FDA e pela *European Medicines Agency* (EMA) para a administração de uma dose única em grávidas no terceiro trimestre, mais precisamente, entre as 24 e as 36 semanas de idade gestacional.^{46,48} Desta forma, através da imunização induzida pela administração desta vacina nas grávidas (aumento dos níveis de anticorpos específicos contra o VSR), confere-se a imunização dos fetos (imunização passiva).⁵⁴ A imunização acontece por meio da transferência placentária dos anticorpos produzidos pela mãe, através da circulação sanguínea, após o reconhecimento e ligação das imunoglobulinas G maternas, essencialmente IgG1 e IgG3, aos recetores Fc neonatais presentes nos sinciotrofoblastos.⁵⁴ A eficiência desta transferência pode ser afetada por vários fatores, tais como, idade avançada, hipergamaglobulinemia, doenças crónicas e infeção por HIV, entre outros.⁵⁴

Conclusão: A estabilização da conformação pré-fusão permitiu a aprovação da primeira vacina direcionada a grávidas e veio colmatar a necessidade de uma terapêutica segura, eficaz na prevenção de ITRI graves provocadas pelo VSR, desde o nascimento até aos primeiros 6 meses de vida, o que marca historicamente as áreas da obstetrícia e pediatria.^{46-48,62} Tendo em conta a limitação associada às terapêuticas de imunoprofilaxia ativa nos recém-nascidos, a imunização passiva é fundamental para reduzir o risco de mortalidade infantil e o número de hospitalizações relacionadas com o VSR, que continua a ser uma preocupação de saúde pública a nível mundial, embora mais prevalente em áreas menos desenvolvidas.^{47,54}

Atividade 3: Realização de um rastreio sobre a intolerância à lactose

Contextualização: Devido ao aumento dos aconselhamentos farmacêuticos direcionados a utentes com sintomatologia possivelmente relacionada com a intolerância à lactose, surgiu a oportunidade de realizar um rastreio durante o período de estágio na farmácia comunitária. Além do uso do teste rápido desenvolvido pela Tecnimed, informações sobre possíveis causas, sinais e sintomas, e opções para tratamento foram também exploradas nesta atividade.

Desenvolvimento: A intolerância à lactose (IL) é definida como uma síndrome clínica que se caracteriza por alterações gastrointestinais (GI) resultantes do consumo de lactose (dissacarídeo).⁶³⁻⁶⁵ As manifestações clínicas variam desde dor e/ou distensão abdominal, flatulência e ruídos gastrointestinais, cólicas abdominais, diarreia e vômitos, surgindo, geralmente, 30 minutos a 1-2 horas após a ingestão de lactose.^{63,65,66} A incapacidade do organismo em digerir a lactose em glucose e galactose, e a incapacidade de absorver os monossacarídeos através da mucosa intestinal predispõem a IL.^{64,66,67} Esta incapacidade resulta principalmente da perda parcial ou total da expressão de lactase nos enterócitos (deficiência de lactase) e/ou do elevado consumo de lactose.⁶⁷ Além disso, o desenvolvimento de IL pode também relacionar-se com o rápido trânsito intestinal que, ao impossibilitar a hidrólise de lactose, permite a fermentação deste dissacarídeo pelas bactérias da microbiota intestinal.^{65,66} Por último, a IL pode ainda ser consequência do sobrecrecimento bacteriano a nível intestinal, que resulta na produção de gases com efeitos GI.^{64,66}

A deficiência em lactase (DL) pode ser classificada segundo quatro etiologias.^{63,65} A deficiência de lactase congénita é a causa menos comum e refere-se à ausência de atividade da lactase derivada de mutações genéticas autossómicas recessivas, pelo que se manifesta rapidamente e de forma grave desde o nascimento após o consumo de leite materno ou fórmula.⁶³⁻⁶⁵ Pelo contrário, a deficiência de lactase primária adquirida representa a causa mais frequente e é comumente designada por não persistência da lactase ou hipolactasia do adulto.⁶⁴ Esta DL está relacionada com a diminuição fisiológica da expressão de lactase após o desmame do leite materno, surgindo, geralmente, na adolescência ou na idade adulta.^{63,64,66} Todavia, na presença de

polimorfismos genéticos ocorre a persistência da expressão de lactase mesmo na idade adulta.^{64,65} A reduzida atividade da lactase em recém nascidos e prematuros resultante do incompleto desenvolvimento do intestino designa-se por deficiência à lactase no desenvolvimento.^{64,65} Por último, na deficiência de lactase secundária ocorre a lesão ou perda da mucosa intestinal em consequência da toma prolongada de antibióticos, da quimioterapia, da fisiopatologia de várias doenças como a gastroenterite, a doença de Crohn, a colite ulcerosa, a doença celíaca.^{63,65}

Esta síndrome clínica afeta na mesma proporção ambos os géneros, estimando-se que, aproximadamente, 65% da população, sobretudo adolescentes e adultos, apresente IL.⁶³ Evidências científicas sugerem que a elevada prevalência de IL possa estar relacionada com a regulação genética de lactase intestinal à semelhança dos restantes mamíferos, que diminuem a sua expressão, gradualmente, desde o desmame do leite materno.⁶³⁻⁶⁵ Por outro lado, a persistência de lactase na idade adulta é explicada pela teoria evolutiva e justifica as variações étnicas e geográficas existentes.^{64,65} Os testes de tolerância à lactose utilizados para o diagnóstico de IL são importantes para fornecer dados estatísticos sobre a epidemiologia desta síndrome clínica em contextos de limitação de recursos.^{64,66} A sua utilização na determinação da capacidade de absorção da lactose diagnostica quer os indivíduos que apresentem má absorção da lactose primária, quer secundária.^{63,66} Deste modo, o rastreio à IL demonstra ser uma ferramenta importante nas farmácias comunitárias para promover a literacia em saúde sobre a ingestão de lactose.

O rastreio implementado envolveu a realização de um teste de tolerância à lactose com uma duração aproximada de 25 minutos. Este teste consistiu na medição da glicemia basal, seguida da ingestão (em jejum) de uma solução de 150 ml que continha 50 g de lactose, e por fim na medição da glicemia 10 e 20 minutos após a ingestão. A interpretação dos resultados tem como base a variação dos valores da glicemia nos intervalos definidos, que em condições normais dependem diretamente da lactose ingerida. Um resultado positivo caracteriza-se por um aumento da glucose plasmática inferior a 20 mg/dl e é indicativo de uma má absorção da lactose.⁶⁴ Este resultado juntamente com a presença de sinais e sintomas GI sugerem IL.^{63,64} Por outro lado, os utentes que apresentem uma digestão adequada e uma absorção normal da lactose têm um aumento da glicemia igual ou superior a 20 mg/dl.^{63,64} Apesar de ser uma metodologia com elevada especificidade e de baixo custo, os testes de tolerância à lactose apresentam diversas desvantagens: é um método indireto e invasivo, sendo também necessária a medição da glicemia em diferentes momentos.^{63,68} Além disso, apresentam limitações quanto à possibilidade da obtenção de falsos-negativos em utentes com disfunções no metabolismo da glucose (por exemplo, a diabetes) e falsos-positivos em casos de rápido esvaziamento gastrointestinal ou de sobrecrecimento bacteriano a nível intestinal.^{63,64,66} A realização de um questionário imediatamente antes do teste permitiu a exclusão de utentes diagnosticados com síndrome do

intestino irritável, doença celíaca ou diabetes, utentes com idade inferior a 18 anos, bem como de utentes que tenham sido submetidos a cirurgias gastroenterológicas recentes.

O rastreio foi realizado numa amostra de 11 utentes com idade compreendida entre 21 e 73 anos, sobretudo do sexo feminino (n=9, 82%). Após a realização do teste, aproximadamente 64% dos utentes demonstrou má absorção da lactose, com base nos resultados das medições da glicemia (n=7). É importante realçar que alguns utentes (n=4, 36%) relataram a presença de sintomas característicos da IL, quer durante, quer após a conclusão do rastreio, o que auxiliou a interpretação, avaliação e identificação precoce de possíveis casos de IL na população local.

Conclusão: Apesar da baixa representatividade da amostra devido à reduzida adesão dos utentes, este rastreio permitiu o aconselhamento sobre medidas dietéticas ou tratamentos não farmacológicos preventivos dos sintomas da IL. Uma vez que os laticínios são fontes essenciais de vitamina D, cálcio, riboflavina, potássio e magnésio, a sua exclusão alimentar pode acarretar riscos para a saúde.⁶⁴ Assim, os utentes foram aconselhados a reduzir a ingestão de laticínios e alimentos processados contendo lactose, a ingerirem simultaneamente outros alimentos que contribuam para a diminuição do trânsito GI favorecendo a atividade da lactase residual, e ainda a ingerirem de forma regular e gradual lactose.⁶⁴ De modo a atenuar o desconforto, aconselhei a toma do suplemento alimentar Lisolac® (que contém lactase) previamente à ingestão de produtos com lactose e, ainda, o uso de probióticos que contribuem para o equilíbrio da microbiota intestinal e para a produção de lactase bacteriana.⁶⁴

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 - Uso de fármacos com propriedades anticolinérgicas em idosos polimedicados

Problemas relacionados à polimedicação e ao envelhecimento populacional

O envelhecimento populacional traduz um problema da atualidade em muitos países, incluindo Portugal.⁶⁹⁻⁷¹ Embora signifique uma crescente evolução e melhoria dos cuidados de saúde, uma população envelhecida está associada a alterações fisiopatológicas que determinam o aparecimento de doenças crónicas, comorbilidades e dificuldades nos tratamentos.^{70,72} O termo polimedicado implica a prescrição e utilização de fármacos (MSRM, MNSRM, suplementos alimentares e produtos à base de plantas), geralmente mais do que cinco e, muitas vezes, administrados simultaneamente, aumentando-se o risco de RAM, interações medicamentosas e interações fármaco-doença.^{70,72,73} Por outro lado, um doente polimedicado enfrenta maiores dificuldades na adesão à terapêutica devido ao elevado número de fármacos, regimes posológicos complexos ou ainda a probabilidade de erros associados ao momento da prescrição.^{70,72} Contudo, uma polimedicação adequada revela-se necessária para controlar a condição médica dos doentes de modo seguro e eficaz, contribuindo para melhorar a qualidade de vida.⁷³

A polimedicação inadequada compreende a toma de medicamentos sem supervisão (automedicação), prescrição incorreta ou em doses inadequadas ou ainda trocas ou confusões de doses resultantes da menor capacidade cognitiva associada aos idosos, que colocam grandes riscos à sua saúde e a possibilidade de ocorrência de RAM e interações medicamentosas.^{70,72,73}

Alterações fisiológicas ocorrem naturalmente no processo de envelhecimento, sendo também uma consequência do aparecimento de doenças e incluem a diminuição progressiva do funcionamento dos órgãos, a perda da capacidade em manter a homeostase do organismo, bem como a reduzida sensibilidade e resposta aos estímulos dos recetores.⁷⁴ Assim, durante o envelhecimento surgem, frequentemente, problemas de desnutrição, redução da quantidade de água presente no corpo e maior teor de gordura corporal, alterações farmacodinâmicas e farmacocinéticas na absorção, distribuição, metabolismo e excreção dos medicamentos resultantes da menor percentagem de ligação dos fármacos às proteínas plasmáticas (distribuição), da insuficiência hepática (metabolismo) e da insuficiência renal (retarda a eliminação dos medicamentos) que aumentam a suscetibilidade dos idosos aos medicamentos e que pode acarretar consequências e levar à interrupção das terapias medicamentosas.^{70,74,75}

As RAM podem ocorrer como consequência direta de um fármaco ou indiretamente pela combinação de vários fármacos (efeito cumulativo).⁷⁶ Os idosos revelam-se especialmente mais suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos, uma vez que existem variados fármacos de diferentes grupos terapêuticos prescritos nesta faixa etária que possuem propriedades anticolinérgicas.^{76,77} Torna-se assim imperativa especial atenção com esta população no momento da prescrição.⁷⁶ Entre os vários grupos terapêuticos, os anti-histamínicos de primeira geração, os antidepressores tricíclicos, os antiespasmódicos (urinários e gastrointestinais), os antipsicóticos, os antiparkinsonianos, os antiepiléticos, os broncodilatadores, os medicamentos oftálmicos e os relaxantes musculares esqueléticos são os que apresentam propriedades anticolinérgicas.^{76,78}

A acetilcolina na neurotransmissão colinérgica e o mecanismo de ação dos anticolinérgicos

Os neurónios são as células fundamentais do sistema nervoso central (SNC) e sistema nervoso periférico (SNP) e têm como principal função a transmissão dos impulsos nervosos (sinal elétrico ou potencial de ação).^{79,80} Sabe-se que o impulso nervoso provocado por um estímulo rececionado nos recetores sensoriais é conduzido pelos neurónios aferentes (nervos sensitivos) até ao SNC que, por sua vez, interpreta e transmite as informações pelos neurónios eferentes (nervos motores) até aos órgãos efetores.^{81,82} As sinapses químicas representam uma das formas de comunicação intercelular que depende da libertação de mensageiros químicos chamados neurotransmissores na fenda sináptica, região formada entre o neurónio pré-sináptico e o neurónio pós-sináptico ou outras células efetoras adjacentes (células musculares ou glandulares).^{80,83}

A acetilcolina (ACh, do inglês *acetylcholine*) é um neurotransmissor essencial, e a sua síntese ocorre nos terminais axonais por meio de uma reação de acetilação promovida pela enzima colina acetiltransferase entre a acetil-coenzima A (acetil-CoA) e a colina, como descrito na Figura 1.⁸⁴

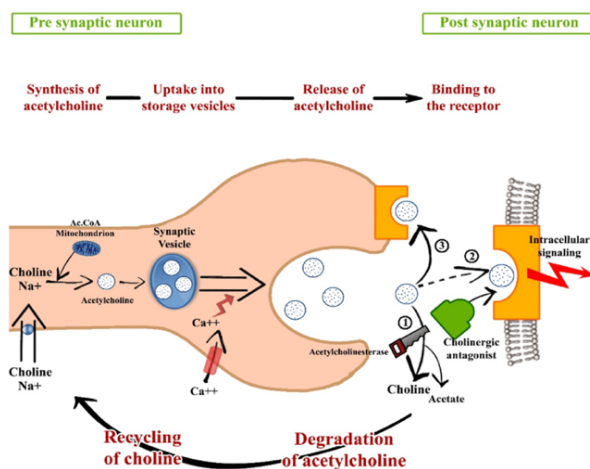


Figura 1: Representação esquemática da sinapse colinérgica.⁸⁵

Após a síntese, a ACh é transportada para o interior de vesículas sinápticas através do transporte simultâneo de prótons H⁺ (antiporte).⁸⁴ Quando da despolarização da célula, o cálcio (Ca²⁺) entra no terminal pré-sináptico e promove a fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática por exocitose e, conseqüentemente, ocorre a liberação da ACh na fenda sináptica. Deste modo, torna-se disponível para enviar os sinais aos recetores colinérgicos pré e pós-sinápticos e ainda a regulação da transdução de sinais por feedback negativo ao ligar-se ao seu autorreceptor.^{84,85} Na presença de acetilcolinesterases, a ACh na fenda sináptica é degradada rapidamente por hidrólise em colina e acetato, de modo a evitar uma estimulação nervosa colinérgica excessiva e prejudicial.^{84,85} Por fim, a colina é transportada para o interior do terminal pré-sináptico por co-transporte de sódio (Na⁺) para ser usada na síntese de mais ACh.^{84,85}

Os fármacos anticolinérgicos caracterizam-se por ser análogos sintéticos dos alcaloides tropânicos (hiosciamina, atropina e a escopolamina) encontrados em plantas pertencentes à família Solanaceae (por exemplo *Atropa belladonna*, *Mandragora* e *Datura*).⁸⁶ Estes atuam como antagonistas competitivos (reversíveis) dos recetores muscarínicos (antagonistas muscarínicos) e/ou dos recetores nicotínicos (antagonistas nicotínicos).^{78,87,88} Como antagonistas competitivos da ACh, os fármacos anticolinérgicos impedem a sua ligação, resultando numa inibição dos efeitos da neurotransmissão colinérgica.^{78,85,87} Estes possuem distintas indicações terapêuticas devido aos efeitos fisiológicos que exercem a nível do SNC, SNP e JNM.⁸⁷ O SNP é subdividido no sistema nervoso somático e no sistema nervoso autónomo (constituído pelo sistema nervoso simpático e parassimpático) cuja principal função é a regulação das funções involuntárias do organismo.⁸¹ No sistema nervoso autónomo, os neurónios subdividem-se em neurónios pré-ganglionares e pós-

ganglionares.⁸¹ Uma vez que o sistema nervoso simpático está associado a contextos de “luta ou fuga” e, contrariamente, o sistema nervoso parassimpático está associado a contextos de “descanso e digestão”, estes fármacos interferem com ações controladas pelo sistema nervoso.^{82,87}

Existem dois tipos de recetores colinérgicos, os recetores muscarínicos e nicotínicos que se diferenciam por serem recetores acoplados à proteína G (recetores metabotrópicos) e canais iónicos (recetores ionotrópicos) permeáveis aos iões de cálcio, sódio e potássio, respetivamente.^{85,89} Ambos apresentam funções fisiológicas distintas conforme a sua localização e o subtipo de recetor.^{82,88} Os recetores muscarínicos são os mais afetados pelos fármacos anticolinérgicos.^{87,90} A família de recetores muscarínicos compreende cinco principais subtipos: os excitatórios M1, M3 e M5 que estão acoplados à proteína Gq (ativação da fosfolipase C) e os inibitórios M2 e M4 que estão acoplados à proteína Gi (inibição da adenilato ciclase).^{77,82,91} De uma forma geral, todos os subtipos são expressos a nível do SNC todavia, predominam os recetores M1.^{77,85,88} Os recetores M2 localizam-se sobretudo nos neurónios pré-sinápticos (autorrecetores), onde desempenham funções essenciais na regulação da secreção de ACh (assim como os M4) e no coração, enquanto os pulmões englobam os recetores M1-M4.^{77,88,91} A resposta contrátil parassimpática é mediada, principalmente, pelos recetores M3 que predominam nas glândulas e na musculatura lisa e, por isso, localizam-se em várias partes do corpo como no olho, na bexiga, no sistema GI e na pele.^{88,90} Por outro lado, além de mediar a transdução de sinal nos órgãos efetores (músculos e glândulas) do sistema nervoso parassimpático, estes recetores também se localizam nas glândulas sudoríparas do sistema nervoso simpático.^{87,92} Destaca-se o subtipo M5 por ser o único localizado nos neurónios dopaminérgicos e, por isso, ser responsável pela regulação da atividade destes neurónios e da secreção de dopamina.^{77,93}

A família de recetores nicotínicos inclui dois tipos que se diferenciam consoante a sua localização.⁹² Os recetores nicotínicos centrais ou neuronais localizam-se no SNC, nos gânglios autonómicos (conjunto de corpos celulares e dendritos de neurónios pós-ganglionares) do sistema nervoso autónomo e na medula das glândulas suprarrenais do sistema nervoso simpático (associada à libertação de catecolaminas como a adrenalina e noradrenalina no sangue), enquanto os periféricos ou musculares encontram-se a nível da JNM, local onde ocorre a sinapse entre os neurónios motores e os músculos esqueléticos do corpo, pelo que medeiam as ações voluntárias do organismo.^{87,92,94} Assim sendo, os neurónios pré-ganglionares tanto do simpático como do parassimpático utilizam a ACh como neurotransmissor e os neurónios parassimpáticos pós-ganglionares utilizam a ACh como neurotransmissor efetor, ao contrário dos neurónios simpáticos pós-ganglionares que também utilizam outros neurotransmissores, principalmente a noradrenalina.^{81,87} Contudo, a estimulação das glândulas sudoríparas e da medula das glândulas suprarrenais do sistema nervoso simpático é dependente de ACh.^{81,87}

Como referido anteriormente, a ACh controla os movimentos voluntários na JNM do sistema nervoso somático e está envolvida em diversas funções no organismo, nomeadamente no sistema nervoso autónomo.⁹⁴ Através da estimulação parassimpática intervém na ativação da secreção das glândulas exócrinas (salivares, lacrimais, digestivas e traqueobrônquicas), além de estimular a digestão e contração do trato gastrointestinal (movimentos peristálticos).⁹⁴ Além disso, no aparelho urinário exerce a contração do músculo detrusor da bexiga (aumento da pressão) o que proporciona o seu esvaziamento e no aparelho reprodutor masculino é responsável pelo processo de ereção.⁹⁴ A ACh causa ainda a diminuição das pupilas (miose) através da contração do músculo ciliar e esfíncter da pupila e a nível do sistema respiratório é responsável pela contração das vias respiratórias (broncoconstrição).⁹⁴ Pelo contrário, a nível do sistema cardiovascular é responsável pelo controlo da pressão arterial e contração do coração através do relaxamento dos vasos sanguíneos (vasodilatação) e efeitos cronotrópico (frequência cardíaca), inotrópico (força de contração) e dromotrópico (velocidade de condução cardíaca) negativos.⁹⁴

O papel da ACh no SNC, constituído pelo encéfalo e medula espinhal, envolve, principalmente, os recetores M1 presentes nas áreas cerebrais relacionadas com efeitos cognitivos, de aprendizagem, memória, particularmente na memória de curto prazo e atenção, motivação e excitação (sistema de recompensa) e controlo motor.^{77,84,90,94} Os neurónios colinérgicos inervam várias partes do SNC como o hipocampo, o córtex e os núcleos subcorticais (projeções do prósencefalo basal), o tálamo e o tronco cerebral, principalmente o mesencéfalo (projeções do tronco cerebral) e, ainda os gânglios da base como o corpo estriado e o núcleo accumbens (interneurónios).^{94,95} Os recetores M5 são encontrados em baixa concentração em neurónios dopaminérgicos no hipocampo e no mesencéfalo, nomeadamente na substância negra e na área tegumentar ventral, explicando a conexão entre a neurotransmissão colinérgica e dopaminérgica.⁹⁵

Efeitos adversos centrais e periféricos associados à toma de anticolinérgicos em idosos

Tanto o envelhecimento como a polimedicação são fatores de risco para a toma de elevadas cargas anticolinérgicas, uma vez que os fármacos anticolinérgicos são comumente prescritos no tratamento de várias patologias na terceira idade e por um longo período, como são exemplo, o uso de antimuscarínicos no tratamento da bexiga hiperativa (incontinência urinária), de doenças gastrointestinais (úlceras pépticas e síndrome do cólon irritável) e de distúrbios oculares (miose) e o uso de antinicotínicos na doença pulmonar obstrutiva crónica, em perturbações psiquiátricas ou em procedimentos anestésicos ou ainda na doença de Parkinson.^{76,77,86,90,96} Porém, a ação antiparkinsoniana surge da capacidade destes fármacos em inibir a recaptação da dopamina e reduzir os sintomas motores neurodegenerativos (por exemplo os tremores) frequentemente observados e desencadeados pelo excesso de ACh.^{93,95}

Atualmente existe uma maior prescrição de medicamentos de diferentes classes terapêuticas com atividade anticolinérgica, todavia, estes podem apresentar apenas afinidade para os recetores colinérgicos ou exercer outras ações pela afinidade a diferentes recetores relacionados com outras doenças, sendo os efeitos anticolinérgicos uma consequência da sua toma.^{76,96} Contudo, fármacos como a metformina, duloxetina, digoxina e o diazepam só apresentam ações anticolinérgicas se administrados em doses elevadas.⁹⁶ Por outro lado, a toma simultânea de vários medicamentos ou a administração de MNSRM com propriedades anticolinérgicas como os antidiarreicos, anti-histamínicos, medicamentos para controlo da cinetose ou suplementos alimentares podem aumentar a carga anticolinérgica potenciando a ocorrência de interações medicamentosas e, consequentemente, agravando a ocorrência dos efeitos anticolinérgicos.^{76,96}

Verifica-se que a toma de broncodilatadores com atividade anticolinérgica, pela via inalatória, como o ipratrópio, tiotrópio e glicopirrónio aumentam o risco de doenças cardiovasculares como enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral (AVC).⁷⁶ É importante dizer que se verifica uma maior ocorrência de efeitos adversos associados à toma de medicamentos, a grande maioria evitáveis.⁹⁷ Geralmente, os antagonistas muscarínicos não são seletivos, pelo que podem ligar-se a qualquer subtipo dos recetores muscarínicos.⁷⁷ Desta forma, potencia-se o risco de efeitos adversos anticolinérgicos centrais e periféricos nos idosos.^{76,77} Os efeitos centrais apenas se desenvolvem se os anticolinérgicos possuírem a capacidade de penetrar a BHE.⁹⁶ Os fármacos lipofílicos, apolares e com reduzido tamanho molecular apresentam maior capacidade para atravessar a BHE por transporte passivo e exercer efeitos centrais psicoativos.⁷⁷ Porém, se forem substratos da glicoproteína-P (P-gp) que se trata de uma bomba de efluxo responsável pela resistência aos fármacos, têm reduzida probabilidade de atingir a BHE e atuar a nível central.^{77,96} No entanto, grande parte dos antagonistas muscarínicos já demonstram elevada capacidade em penetrar a BHE, como é exemplo a solifenacina.⁹⁸ Frequentemente, os idosos são diagnosticados com doenças como a diabetes, hipertensão, esclerose múltipla, dislipidemias e a maioria inclui na sua medicação habitual fármacos como a sinvastatina, a metildopa, a clonidina, o omeprazol e lansoprazol (inibidores da bomba de prótons), a loperamida (antidiarreico), que elevam o risco de aumentar a permeabilidade da BHE por diferentes mecanismos, incluindo o comprometimento da BHE e a inibição da P-gp.⁹⁶ Os sintomas relacionados com os efeitos adversos anticolinérgicos centrais, que dependem da afinidade pelos recetores muscarínicos cerebrais são, muitas vezes, ignorados por serem comuns ao processo de envelhecimento (delírio, falhas de memória, alterações na aprendizagem e fluência verbal).^{76,77} Efetivamente, os fármacos anticolinérgicos que atravessam a BHE e penetram no SNC intensificam a deterioração cerebral e a neurodegeneração associada à doença de Alzheimer.⁹⁸ A nível do SNC, o antagonismo dos recetores M1 e M2 potencia falhas de memória ou confusão, e dificuldades na concentração e

aprendizagem.^{76,77} O comprometimento agudo da função cognitiva, transitório e reversível, pode induzir fenômenos de delírio e alterações de equilíbrio que culminam em quedas e acidentes mais graves.^{76,97} Por outro lado, o comprometimento de longa duração provoca declínio cognitivo e consequente progressão para sintomas de demência, evidenciando geralmente um envelhecimento do cérebro.^{96,97} Por sua vez, o antagonismo dos recetores centrais M5 e M4 é importante para a libertação de outros neurotransmissores como a dopamina e o ácido gama-aminobutírico, que interagem com a neurotransmissão dopaminérgica de forma direta e indireta, respetivamente.^{77,93,99} Deste modo, a utilização de medicamentos anticolinérgicos em doentes com Parkinson que é causada pela falta do neurotransmissor dopamina potencia um equilíbrio entre a ACh e a dopamina que é fundamental para manter a função motora normal, melhorando-se os sintomas motores (discinesia) associados à doença de Parkinson.^{93,95} Contudo, a sua utilização desencadeia a ocorrência de distúrbios psiquiátricos e neurológicos, pelo que o seu uso tem diminuído desde a introdução da levodopa que apresenta menores efeitos secundários.¹⁰⁰

De modo a alertar a população idosa para o problema da elevada carga anticolinérgica e os potenciais efeitos para a sua saúde, a população institucionalizada em lares abrangida pelo serviço PIM prestado pela farmácia Avenida foi caracterizada relativamente ao número de fármacos anticolinérgicos presentes na sua prescrição por um período superior a 1 mês. Dos 362 utentes abrangidos (média de idades = 81,7 anos) cerca de 28,5% fazem uso de fármacos anticolinérgicos sendo maior a prevalência no sexo feminino (72,8%). Dos utentes que fazem uso de anticolinérgicos, 86,4% utilizam apenas um fármaco anticolinérgico enquanto 13,6% utilizam dois ou mais. Desta forma, é possível verificar que o uso destes fármacos é frequente na população idosa, embora haja evidências de que o seu uso inadequado e uma elevada carga anticolinérgica resulte em diversos efeitos adversos periféricos (xerostomia, aumento da frequência cardíaca, retenção urinária, obstipação e visão turva) e centrais (confusão, perda de memória, alucinações), conforme descrito na Figura 2.^{76,97} Torna-se assim importante minimizar a carga anticolinérgica na prática clínica de forma a aumentar a qualidade de vida dos pacientes.⁷⁸

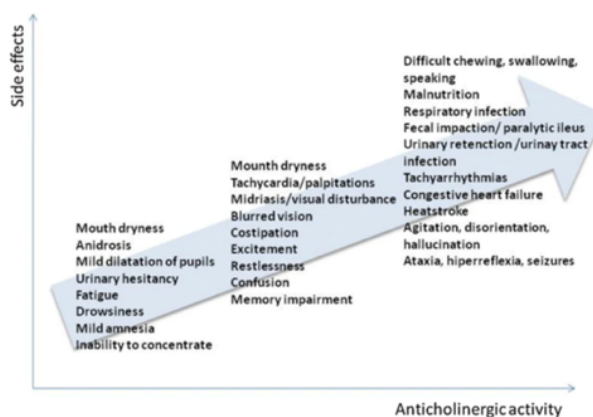


Figura 2: Efeitos adversos relacionados com o aumento da carga anticolinérgica.⁷⁸

Risco associado ao uso concomitante de anticolinérgicos e inibidores da acetilcolinesterase

O estudo observacional descritivo de prevalência (Anexo III) demonstrou ainda que, aproximadamente, 17,5% dos utentes institucionalizados utilizam concomitantemente fármacos anticolinérgicos e inibidores da acetilcolinesterase (amplamente utilizados no tratamento da doença de Alzheimer e outras doenças como miastenia gravis e glaucoma), sendo a maioria do sexo feminino (77,8%).^{90,101}

Considerando o papel fundamental da ACh na função cognitiva, sobretudo na neurotransmissão colinérgica que se estende do núcleo basal até às áreas corticais relacionadas com a memória e a atenção, justifica-se a utilização dos inibidores da acetilcolinesterase no tratamento da doença de Alzheimer por inibirem as enzimas cuja função é a degradação da ACh.^{90,101} Além disso, os pacientes diagnosticados com doença de Alzheimer requerem tratamentos concomitantes com outras classes farmacológicas como por exemplo antidepressivos, ansiolíticos, antipsicóticos, hipnóticos e sedativos, que apresentam propriedades anticolinérgicas, muitas vezes úteis no tratamento das comorbilidades associadas à demência ou no combate dos efeitos adversos subsequentes à toma dos inibidores das acetilcolinesterases.^{102,103}

Sabe-se que a doença de Alzheimer surge em pacientes com défice de colina acetiltransferase, havendo uma reduzida capacidade em sintetizar ACh, principalmente, a nível do neocórtex que é responsável pela sua sintomatologia.⁹⁴ Desta forma, a exposição crónica a fármacos com efeitos anticolinérgicos que atravessam a BHE aumentam significativamente a deterioração cognitiva, o desenvolvimento de Alzheimer e de outras doenças neurodegenerativas.^{76,102} De igual forma, limita a ação farmacológica e a eficácia dos vários fármacos anti demência, devido ao mecanismo farmacológico oposto, exacerbando os sintomas psicológicos e comportamentais típicos da doença.^{76,98,102}

Os inibidores das acetilcolinesterases reversíveis como o donepezilo, galantamina, rivastigmina e fisostigmina impedem a degradação da ACh e, consequentemente, estimulam a neurotransmissão colinérgica.^{88,101} A administração crónica (maior ou igual a um ano) destes fármacos parece diminuir o processo neurodegenerativo associado à doença de Alzheimer.⁹⁸ Pelo contrário, os inibidores das acetilcolinesterases irreversíveis, aumentam significativamente a quantidade de moléculas de ACh disponíveis para atuar nos recetores colinérgicos.¹⁰¹ Os efeitos adversos comuns resultantes de uma estimulação excessiva colinomimética central incluem o coma e convulsões e a nível periférico incluem a salivação, sudorese, lacrimejamento, efeitos vagotónicos no ritmo cardíaco (bradicardia), broncoconstrição, aumento da motilidade gastrointestinal (diarreia, náuseas e vômitos), maior frequência urinária (micção) e sintomas neuromusculares.^{88,90} O estímulo contínuo e duradouro dos recetores nicotínicos pós-juncionais (JNM) induz uma

despolarização excessiva que pode provocar fraqueza muscular e contrações musculares involuntárias (fasciculações), podendo mesmo causar paralisia muscular.⁸⁴

Estratégias, recomendações e critérios para minimizar riscos associados com os anticolinérgicos

Recentemente, uma das estratégias utilizadas para aumentar a tolerabilidade dos inibidores das acetilcolinesterases passa pela prescrição simultânea de fármacos anticolinérgicos que têm ação periférica e, consequentemente, reduzem os efeitos adversos colinomiméticos.⁹⁸ Contudo, nos pacientes tratados concomitantemente com fármacos anticolinérgicos e inibidores da acetilcolinesterase verifica-se maior comprometimento da função cognitiva devido à capacidade dos anticolinérgicos penetrarem o SNC e, desta forma, diminuírem a eficácia terapêutica dos inibidores das acetilcolinesterases.^{76,98} Além disso, a interrupção da toma dos inibidores das acetilcolinesterases pode potenciar os efeitos dos anticolinérgicos.⁷⁶ A maior permeabilidade da BHE, a diminuição da neurotransmissão e do número de recetores colinérgicos, bem como as alterações farmacocinéticas na absorção e distribuição e, ainda, a diminuição do metabolismo e excreção de fármacos do organismo (aumento do tempo de semivida e acumulação de fármacos) tornam a população idosa mais vulnerável aos efeitos negativos da inibição da transmissão colinérgica.^{75,78,87} Portanto, para garantir uma administração segura e eficaz a longo prazo é necessário avaliar a possibilidade dos anticolinérgicos penetrarem a BHE, devendo estes apresentar uma reduzida capacidade de penetração.⁹⁸

Em suma, os fármacos com atividade anticolinérgica (muitas vezes desconhecida) devem ser cuidadosamente prescritos pelos médicos na população idosa, uma vez que apresentam maior sensibilidade aos seus efeitos e maior predisposição para a ocorrência de RAM motoras e cognitivas.^{76,88} De facto, tendo em consideração a função cognitiva basal e a suscetibilidade aos fármacos (diferenças interindividuais), verifica-se que quanto maior é a carga anticolinérgica, maior é a gravidade dos efeitos adversos.¹⁰³ Além disso, a prescrição prolongada de anticolinérgicos (superior a 3 meses) acarreta consequências cognitivas irreversíveis e, por isso, deve ser reavaliada a sua eficácia regularmente.⁹⁶ Como tal, recomenda-se a minimização do uso de anticolinérgicos, especialmente neste grupo etário (redução do número de fármacos anticolinérgicos ou da dose, frequência e duração) e sempre que possível a sugestão de alternativas terapêuticas.^{76,104} Priorizar a prescrição de fármacos com elevada afinidade ao local de ação e reduzida carga anticolinérgica são estratégias a utilizar para minimizar a ocorrência de interações medicamentosas.^{76,96,102}

As equipas médicas devem quantificar o nível de exposição a estes fármacos, através da consulta de escalas de risco que categorizam os fármacos desde nenhuma atividade anticolinérgica até atividade anticolinérgica elevada, permitindo assim estimar a carga anticolinérgica total (efeito cumulativo dos fármacos anticolinérgicos) a que cada paciente está sujeito e, adaptar o tratamento farmacológico tendo em conta o perfil de cada paciente idoso e a pré-existência de comorbilidades

como a hipertrofia benigna da próstata, doenças psiquiátricas, problemas de mobilidade por serem suscetíveis aos efeitos anticolinérgicos.^{76,77,88,96} Na prática clínica são utilizadas diferentes tipos de escalas, sendo as mais habituais a *Anticholinergic Drug Scale*, a *Anticholinergic Risk Scale*, a *Anticholinergic Cognitive Burden Scale* e a *Drug Burden Index*.^{76,77} Além disso, deve haver também uma avaliação prévia da função cognitiva e uma monitorização regular dos resultados terapêuticos, da tolerância à terapêutica e dos efeitos adversos de forma a ajustar a dose dos fármacos anticolinérgicos prescritos ou quando um novo é adicionado, especialmente em idosos com demência, que tomam simultaneamente inibidores da acetilcolinesterase.^{76,103}

Neste sentido, é extremamente importante a realização periódica e sistemática da revisão da medicação, serviço interdisciplinar efetuado em conjunto com o doente e que consiste em prevenir e solucionar os problemas relacionados com a medicação, incluindo a não adesão terapêutica e que avalia a possibilidade de inclusão, substituição ou descontinuação das terapias com o objetivo de assegurar a sua qualidade, segurança e efetividade.^{76,105} A transmissão de informações e a educação dos doentes sobre os possíveis efeitos adversos e sobre as alternativas não farmacológicas recomendadas para o alívio dos mesmos como é o caso da aplicação de lágrimas artificiais na secura ocular e o aumento da ingestão de líquidos e fibras em casos de sintomas de obstipação é essencial para promover a melhoria da saúde e bem-estar dos doentes.^{76,96}

Segundo os Critérios de Beers elaborados pela *American Geriatrics Society* para os idosos (≥ 65 anos) sobre os medicamentos potencialmente inapropriados nesta faixa etária, deve ser reduzida a exposição a agentes antiparkinsonianos com elevada atividade anticolinérgica (benztropina (oral) e triexifenidil), a anti-histamínicos de primeira geração (difenidramina (oral), hidroxizina, prometazina e bromofeniramina), a antidepressivos (clomipramina, paroxetina, desipramina, amitriptilina, doxepina > 6 mg/dia, nortriptilina e imipramina), a relaxantes musculares (carisoprodol, orfenadrina e ciclobenzaprina) e a antiespasmódicos gastrointestinais (atropina, diciclomina, hiosciamina e escopolamina), entre outros.^{76,104}

Por fim, todos os profissionais de saúde devem reconhecer todos os riscos inerentes aos fármacos anticolinérgicos, que têm um grande impacto na qualidade de vida dos doentes, no seu quotidiano e na sua independência, pois apresentam vários efeitos cardiovasculares, gastrointestinais, motores e cognitivos.^{76,77} Contudo, devem sempre realizar uma avaliação do risco benefício, uma vez que, os benefícios associados a estes fármacos não devem ser desprezados.^{77,96}

Tema 2 - Inibidores da PCSK9 no contexto de dislipidemia e o seu potencial efeito na redução do risco cardiovascular

Risco cardiovascular associado à dislipidemia e fisiopatologia da aterosclerose

A dislipidemia, também designada por dislipoproteinemia, caracteriza-se pela presença de níveis anormais de lípidos e lipoproteínas na circulação sanguínea, potenciando o risco de desenvolver aterosclerose.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ A prevenção, a deteção e o tratamento atempado das dislipidemias e dos seus fatores de risco reduzem os eventos ateroscleróticos e doença cardiovascular, nomeadamente o risco de doença cardiovascular aterosclerótica (DCVA) que representa uma das maiores causas de morte a nível mundial.^{109,110} Com base na sua etiologia, a dislipidemia pode classificar-se em primária caso apresentem alterações genéticas relacionadas com o metabolismo das lipoproteínas, ou secundária como consequência de determinada doença e/ou associada a fatores de risco resultantes do estilo de vida e impacto ambiental.^{106,107} Em oposição com as dislipidemias primárias, a reversão das dislipidemias secundárias é possível após o tratamento da causa subjacente.¹⁰⁷ Além disso, a dislipidemia pode ser a combinação de fatores de risco genéticos (intrínsecos) e ambientais (extrínsecos).¹⁰⁶

Os lípidos caracterizam-se pela sua insolubilidade em água.¹⁰⁸ Por esta razão, o transporte pela circulação sanguínea é realizado através de lipoproteínas (proteínas plasmáticas) que são constituídas por uma membrana externa hidrofílica, que contém fosfolípidos, colesterol não esterificado (livre) e apolipoproteínas (Apo), e um núcleo interno (hidrofóbico) constituído por triglicerídeos e ésteres de colesterol, entre outros.^{106,108} Tendo em consideração a sua composição em lípidos e apolipoproteínas, tamanho e densidade (teor de lípidos), as lipoproteínas podem ser diferenciadas em quilomícrons (QM), quilomícrons remanescentes (QMR), lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de muito baixa densidade remanescentes (VLDLR), lipoproteínas de densidade intermédia (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteína (a) [Lp(a)] e, ainda, lipoproteínas de alta densidade (HDL).^{106,108} Enquanto o colesterol de lipoproteína de baixa densidade (c-LDL) plasmático é um fator causal bem estabelecido para o desenvolvimento da aterosclerose, o colesterol de lipoproteína de alta densidade (c-HDL) promove o transporte reverso do colesterol dos tecidos periféricos para o fígado, onde este é eliminado, reduzindo-se assim os níveis de LDL da corrente sanguínea e das paredes arteriais.^{107,110}

A aterosclerose trata-se de uma doença inflamatória crónica e progressiva das artérias que resulta da acumulação de lípidos e formação de placas ateroscleróticas ou ateromatosas.^{109,111} Estas placas são formadas após a retenção de lípidos como o c-LDL que induz uma reação inflamatória nas artérias promovendo o estreitamento dos vasos sanguíneos ou a trombose.^{109,111} A aterosclerose inicia-se com a disfunção das células endoteliais que revestem as artérias (perda da

integridade do endotélio), desencadeada pelo stress oxidativo provocado pelo excesso de c-LDL, que promove a deposição dos compostos lipídicos no espaço subendotelial (túnica íntima) através da sua ligação à matriz extracelular.^{109,111-113} Os proteoglicanos, que são um dos constituintes desta matriz, promovem a retenção dos compostos lipídicos tornando-os suscetíveis a modificações químicas (por exemplo, oxidação).^{109,111,112} Por conseguinte, estas modificações produzem espécies reativas de oxigénio que exacerbam o fenómeno de stress oxidativo, induzindo a inflamação dos vasos sanguíneos, a produção de citocinas, quimiocinas e moléculas de adesão, além da ativação de células imunes como os macrófagos que absorvem o colesterol oxidado formando as células espumosas.^{107,109,111} A progressão das estrias gordurosas nas paredes arteriais é um processo evolutivo que promove a deposição de elementos fibrosos sob o endotélio que, por sua vez, originam placas fibrosas.^{109,113} Posteriormente, o enfraquecimento da capa fibrosa promove o desenvolvimento de placas ateroscleróticas que são suscetíveis à rutura e constituem uma das principais causas da formação de trombos (coágulos sanguíneos).^{109,113}

Biossíntese do colesterol e regulação intracelular

A biossíntese de colesterol, que ocorre maioritariamente no retículo endoplasmático (RE) das células teciduais do fígado e, em menor expressão, no intestino, nas glândulas suprarrenais e órgãos reprodutores, é controlada por um mecanismo de feedback negativo que está relacionado com os níveis de colesterol intracelular e que garante a síntese de quantidades suficientes para manter a homeostasia.¹¹⁴ Trata-se de um processo complexo que envolve cerca de 30 reações enzimáticas, sendo a reação catalisada pela 3-hidroxi-3-metilglutaril-Coenzima A redutase (HMG CoA redutase) a principal etapa limitante da regulação da síntese do colesterol.¹¹⁵⁻¹¹⁷

Inicialmente, verifica-se a condensação de moléculas de acetil-CoA na presença da enzima acetil-CoA acetiltransferase-2, também designada tiolase, desencadeando a formação de acetoacetil-CoA.¹¹⁵ Posteriormente, ocorre a condensação de acetoacetil-CoA com outra molécula de acetil-CoA, seguida de reação de desidratação catalisada pela HMG CoA sintetase, resultando na formação de HMG-CoA.^{114,115} De seguida, dá-se a redução de HMG-CoA pela HMG CoA redutase para originar o mevalonato.^{114,116} Por sua vez, o mevalonato é convertido em isoprenóides ativos que dão origem a um precursor do colesterol designado esqualeno, que é oxidado em 2,3-epoxi-esqualeno por ação da esqualeno epoxidase.¹¹⁵⁻¹¹⁷ Por fim, através de reações de oxigenação e ciclização produz-se lanosterol que após demetilações oxidativas sequenciais, translocação e redução de ligações duplas dá origem ao colesterol.^{115,116}

Caso a concentração de colesterol intracelular seja elevada não existe síntese de colesterol, uma vez que a enzima HMG CoA redutase, necessária para a sua síntese, é degradada.¹¹⁴ Além disso, a síntese é inibida por proteínas de ligação ao elemento regulador do esterol 1 e 2 (SREBP-1 e 2, do inglês *sterol regulatory element-binding protein 1 e 2*) que regulam negativamente a

expressão genética de HMG CoA redutase e esqualeno epoxidase.^{114,117} Adicionalmente, estas proteínas inibem a absorção de colesterol pela redução da expressão de recetores LDL (LDL-R) na membrana plasmática das células hepáticas e periféricas e a síntese de AG (lipogénese), que na presença de elevados níveis de colesterol intracelular é inibida.^{108,114,117}

Ciclo endógeno e exógeno do metabolismo lipoproteico e o transporte reverso do colesterol

O metabolismo lipoproteico apresenta um ciclo endógeno e exógeno consoante a origem lipídica: o ciclo endógeno engloba os lípidos sintetizados pelo próprio organismo, enquanto o ciclo exógeno refere os lípidos provenientes da dieta (ingestão).¹⁰⁶

No ciclo endógeno, quer os TG, provenientes da esterificação dos AG livres de cadeia longa com o glicerol, quer o colesterol sintetizado no fígado são incorporados nas VLDL (maioritariamente formadas por TG endógenos e ApoB-100) e transportados pela circulação sanguínea até aos tecidos periféricos.^{106,108} A hidrólise das VLDL e dos respetivos TG pela lipoproteína lipase (LPL) endotelial ocorre sobretudo no endotélio vascular do tecido adiposo e muscular, obtendo-se AG livres e glicerol, essenciais aos adipócitos e miócitos como reserva energética (re-esterificação em TG) e fonte de energia, respetivamente.¹⁰⁸ A formação progressiva de lipoproteínas com menor teor em TG e maior teor em ésteres de colesterol (VLDL remanescentes, IDL e LDL) no plasma sanguíneo envolve ainda a ação da lipase hepática e da proteína de transferência de ésteres de colesterol, produzida também no fígado e cuja função é a troca de TG com ésteres de colesterol provenientes das HDL (transporte reverso do colesterol indireto).^{108,118} No metabolismo das lipoproteínas ocorre também a troca das apolipoproteínas.¹¹⁹ As LDL são as principais transportadoras de colesterol plasmático para as células periféricas e hepáticas que expressam na membrana LDL-R e que reconhecem, principalmente, as ApoB-100 presentes nas LDL.^{119,120} Todavia, as Apo B-100 das VLDL e as Apo E das VLDL e IDL podem também ser reconhecidas e capturadas pelas células.^{108,118}

O c-LDL é capturado pelas células pelo processo de endocitose mediado pelo reconhecimento e ligação aos LDL-R.^{108,117} De seguida, a dissociação do recetor ocorre nos endossomas e, finalmente, o LDL é hidrolisado nos lisossomas pela lipase ácida lisossomal.^{108,117} Por sua vez, o colesterol livre (não esterificado) obtido fica disponível para ser incorporado nas membranas plasmáticas ou dos organelos celulares, além de poder ser utilizado na síntese de vitamina D, ácidos biliares e de hormonas esteroides, incluindo as sexuais (progesterona, testosterona e estrogénio), as glicocorticoides e as mineralocorticoides (cortisol e a aldosterona, respetivamente) libertadas pelas glândulas suprarrenais.^{116,117,121} A presença de elevados níveis de colesterol livre determina a sua conversão em ésteres de colesterol através de uma reação de esterificação catalisada pelas enzimas acil-CoA colesterol aciltransferases (ACAT) 1 e 2, responsáveis pela formação de gotículas lipídicas intracelulares de reserva e de lipoproteínas nas células hepáticas e epiteliais do intestino libertadas posteriormente na corrente sanguínea, respetivamente.¹¹⁷ Como

o colesterol armazenado a nível celular não pode ser metabolizado diretamente, o efluxo do colesterol livre para o meio extracelular permite a captação pelas HDL plasmáticas e a subsequente esterificação pela lecitina colesterol aciltransferase que se liga às HDL, favorecendo o transporte do colesterol dos tecidos periféricos até ao fígado (transporte reverso do colesterol direto), onde será reutilizado, quando necessário, ou eliminado sob a forma de ácidos biliares ou colesterol livre.^{108,118} Além disso, o HDL é também responsável pelo transporte do colesterol até as glândulas suprarrenais e glândulas produtoras das hormonas esteroides sexuais.¹⁰⁸

No ciclo exógeno, os lípidos ingeridos (colesterol, fosfolípidos, TG e AG) são degradados ao longo do trato gastrointestinal por enzimas, como as lipases, e distribuídos para o fígado e para os tecidos periféricos onde são necessários, especialmente o tecido adiposo e muscular.^{106,108} Uma vez no intestino delgado, os lípidos e as vitaminas lipossolúveis (A,D,E,K) são emulsificados pela bília, o que facilita a ação das lipases pancreáticas na hidrólise dos TG em monoglicerídeos e AG livres e, simultaneamente, favorece a absorção dos lípidos sob a forma de micelas.^{108,118} Tal como os monoglicerídeos, os AG livres são absorvidos pelos enterócitos (células epiteliais do intestino) através de um transportador de AG, enquanto o colesterol é absorvido pelos enterócitos e pelos hepatócitos diretamente do intestino e dos ácidos biliares, respetivamente.^{108,117} De seguida, no RE das células ocorre a esterificação do colesterol livre pela ACAT-2 e a formação de TG pela esterificação dos AG livres com glicerol.^{108,117} O transporte destes lípidos só é possível devido à formação dos QM nas células intestinais.^{108,118} Os QM são lipoproteínas constituídas por lípidos e apolipoproteínas, maioritariamente TG dietéticos e ApoB-48.^{108,118} Estas lipoproteínas são eliminadas através do sistema linfático para a corrente sanguínea, onde os TG encapsulados nos QM são degradados pelas LPL endoteliais, de forma semelhante ao descrito para as VLDL.¹⁰⁸ Os QMR (menor conteúdo em TG e maior em ésteres de colesterol e ApoE) são absorvidos pelo fígado devido à ligação das ApoE aos LDL-R.¹⁰⁸ Posteriormente, são metabolizados e utilizados conforme as necessidades biológicas, num processo semelhante ao que ocorre no ciclo endógeno após a formação de VLDL no fígado.¹⁰⁸ Assim, previne-se a acumulação de lípidos na corrente sanguínea e regula-se a síntese de lípidos pelo organismo, assegurando a homeostasia lipídica. Por último, uma desregulação no metabolismo dos lípidos e das lipoproteínas induz o risco de dislipidemia e o fenómeno de aterosclerose.

Mecanismo de ação das PCSK9 na regulação da homeostasia lipídica

O metabolismo do colesterol é um processo dinâmico cujo principal objetivo é o equilíbrio entre o teor de lípidos ingeridos e sintetizados endogenamente, proporcionando ao organismo a quantidade necessária para as funções vitais e evitando a sua acumulação.^{108,119,122} A biossíntese de colesterol e a sua absorção da circulação sanguínea são processos que são regulados, especialmente, pelos fatores de transcrição SREBP-2.^{110,114} Estes fatores de transcrição possuem a

capacidade de ativar a expressão de enzimas necessárias à reação de síntese do colesterol, de LDL-R que medeiam a absorção do colesterol, bem como das pró-proteínas convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9) essenciais no metabolismo dos LDL-R hepáticos.^{110,114,119} A síntese das PCSK9 ocorre, essencialmente, no fígado, embora possam ser produzidas noutros tecidos, como no intestino e nos rins, e a sua estrutura compreende um pró-domínio, um domínio catalítico e, ainda, um carboxi-terminal enriquecido com resíduos de histidina/cisteína.^{120,123} As proteínas recém sintetizadas necessitam de modificações pós-traducionais para se tornarem enzimas funcionais capazes de se ligar ao alvo.¹²⁰ A PCSK9 é a única serino-protease da família das pró-proteínas convertases que apenas possui atividade enzimática proteolítica durante o seu processamento autocatalítico no RE, uma vez que o pro-segmento clivado mantém-se ligado e induz um estado enzimaticamente inativo.^{120,123} Deste modo, após processamento, as PCSK9 são excretadas e atuam por um mecanismo não enzimático através da ligação do seu domínio catalítico ao domínio de repetição A do LDL-R, semelhante ao fator de crescimento epidérmico (EGF-A, do inglês *epidermal growth factor-like repeat A*).^{120,123} Na sua forma ativa, as PCSK9 favorecem a endocitose do complexo LDL/LDL-R e a sua degradação lisossomal, interferindo deste modo com a capacidade destes recetores serem reciclados e na remoção de colesterol da corrente sanguínea.^{108,110,119} Além disso, as PCSK9 intracelulares ativas podem, de igual modo, facilitar a degradação dos LDL-R previamente internalizados por associação com o LDL, uma vez que apresentam maior afinidade para os recetores em pH ácido, o que se verifica nas vesículas lisossomais.^{122,124} Assim, as PCSK9 provocam a diminuição do número de LDL-R na membrana plasmática dos hepatócitos, o que diminui a captação hepática e o aumento dos níveis séricos de colesterol.^{110,119}

A redução da concentração de colesterol intracelular, promove a ativação dos fatores de transcrição SREBP-2 que migram para o núcleo dos hepatócitos e aumentam a transcrição de HMG CoA redutase, enzima que favorece o processo de biossíntese do colesterol e a expressão de LDL-R na superfície dos hepatócitos.^{110,114} Geralmente, após a endocitose do complexo LDL/LDL-R (dependente da clatrina) e respetiva degradação lisossomal do LDL, os LDL-R têm a capacidade de reciclar cerca de 150 vezes para a membrana plasmática, potenciando a absorção sérica do colesterol.^{110,119,120,122} Porém, quando a PCSK9 se liga ao LDL-R a reciclagem é interrompida e ocorre a degradação destes recetores.^{119,122} Além disso, estas proteínas podem ligar-se, simultaneamente, ao LDL-R e à proteína associada à ciclase 1 (CAP1, do inglês *cyclase associated protein 1*) e promover a sua degradação através da endocitose dependente de caveolina.¹²⁰ Por esta razão, a transcrição das PCSK9 ocorre concomitantemente com a transcrição de LDL-R, uma vez que são fundamentais no controlo da quantidade de LDL-R hepáticos de modo a manter o equilíbrio lipídico.^{110,124} Assim, o aumento do teor de colesterol intracelular promove a ação das PCSK9 e, paralelamente, ocorre a inibição dos SREBP-2 que resulta na inibição de HMG CoA redutase, LDL-R e PCSK9.^{110,114}

PCSK9 como alvo terapêutico antidislipidêmico

O aumento dos níveis de PCSK9 aumenta os níveis de c-LDL plasmáticos que, por sua vez, induzem stress oxidativo e perda da função endotelial, contribuindo para a acumulação de c-LDL e o desenvolvimento de aterosclerose.¹²⁵ Todavia, além da alteração dos lípidos sistêmicos, estas proteínas estão associadas à oxidação, inflamação e aterosclerose por mecanismos distintos, pouco conhecidos.^{120,122,125} Evidências sugerem que estas proteínas estão envolvidas diretamente na inflamação crônica da placa aterosclerótica e no stress oxidativo, processos amplamente associados ao mecanismo fisiopatológico da aterosclerose como ilustrado na figura 3.¹²⁵

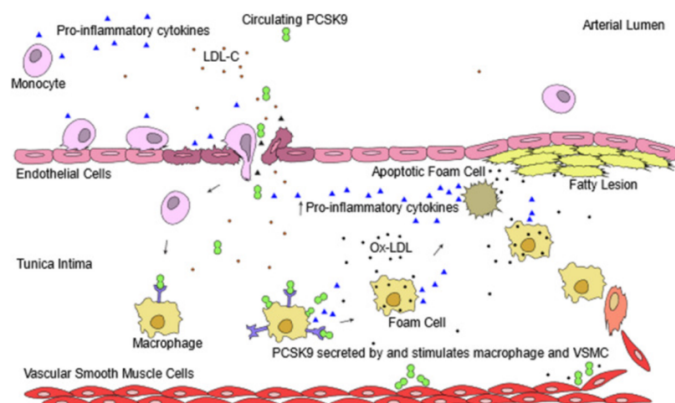


Figura 3: Resposta pró-inflamatória nas placas ateroscleróticas devido à ação das PCSK9.¹²⁵

O comprometimento do endotélio favorece a retenção e a oxidação de LDL (Ox-LDL) e, simultaneamente, ocorre a entrada das PCSK9 plasmáticas para o espaço subendotelial.¹²⁵ A Ox-LDL adquire uma maior capacidade para se acumular e agregar dentro da parede arterial, sobretudo na túnica íntima.^{125,126} As reações oxidativas decorrentes ativam vias pró-inflamatórias e a captação de Ox-LDL pelas células imunes inatas por recetores distintos dos LDL-R, nomeadamente, pelos recetores “scavenger” (SR, do inglês *scavenger receptors*) como por exemplo o SR-A, SR-CD36 e os recetores de LDL oxidada semelhantes à lectina-1 (LOX-1, do inglês *lectin-like oxidized LDL receptor-1*).^{120,125} Tal como na presença de outros estímulos inflamatórios, também as PCSK9 promovem o aumento da expressão destes recetores à superfície das células imunes, principalmente, nos macrófagos (figura 4).¹²⁰ O reconhecimento de Ox-LDL pelos TLR4 (do inglês *toll-like receptor 4*) na superfície celular dos macrófagos residentes promove diretamente a ativação da via inflamatória dependente do fator de transcrição NF-KB (do inglês *nuclear factor kappa B*), comumente designada TLR4/NF-KB.¹²⁵ Deste modo, um excesso de Ox-LDL no interior dos macrófagos promove a sua diferenciação em células espumosas que são responsáveis pela formação dos depósitos gordura nas artérias.¹²⁵ Consequentemente, ocorre a diferenciação das células musculares vasculares em macrófagos e a sua migração (estimulado na presença de PCSK9), favorecendo assim o desenvolvimento e o agravamento das placas ateroscleróticas.¹²⁵ Além disso, a fagocitose de Ox-

LDL pelos macrófagos favorece a acumulação de cristais de colesterol, o que induz a ativação de complexos proteicos citoplasmáticos, nomeadamente, do inflamassoma NLRP3 que está fortemente associado à libertação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1/18, do inglês *interleukin-1/18*) ateroscleróticas e à morte celular, culminando na progressão e instabilidade da placa.^{120,125} De forma gradual, a perda da função endotelial, o stress oxidativo e a inflamação crónica dentro da parede arterial promovem a infiltração de monócitos que se transformam em macrófagos agravando, assim, o fenómeno aterosclerótico.¹²⁵ Ainda no espaço subendotelial, as PCSK9 demonstram ativar diretamente a via TLR4/NF-KB por meio da ligação a macrófagos residentes nas placas ateroscleróticas, promovendo a expressão e secreção de citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor- α* e IL-1/6), quimiocinas (por exemplo, CXCL2 e MCP, do inglês *monocyte chemoattractant proteins*) e moléculas de adesão (por exemplo, ICAM-1, do inglês *intercellular adhesion molecule-1*).^{120,122,125} Adicionalmente, na presença de inflamação sistémica, sobretudo ao nível das células musculares lisas vasculares (sob baixo fluxo sanguíneo), a produção e libertação das PCSK9 aumenta o que potencia os seus efeitos.^{122,125} De igual modo, a síntese também ocorre nas células endoteliais e nos macrófagos, embora em menor quantidade.^{120,122} A função endotelial agrava-se com o decorrer do processo inflamatório, além de ser afetada, de igual forma, por múltiplos fatores de risco como, por exemplo, a elevada pressão sanguínea que favorece a progressão e a instabilidade da placa aterosclerótica.¹²⁵ Assim sendo, em situações patológicas, além das PCSK9 estarem envolvidas direta e indiretamente no desenvolvimento e progressão da aterosclerose por desempenharem funções no controlo da homeostasia lipídica, estudos científicos sugerem atividade pró-inflamatória que pode alterar quer o conteúdo como o tamanho das lesões.^{120,122,125}

O envolvimento das PCSK9 na ativação e agregação das plaquetas resulta da ativação de LOX-1 e SR-CD36 que induzem a ativação da ciclooxigenase-1 (COX-1) e a síntese de tromboxano A2 (TxA2) que, consequentemente, aumenta a expressão das glicoproteínas IIb/IIIa (figura 4).^{120,122} Desta forma, o aumento da reatividade plaquetária pelas PCSK9, plasmáticas e das células endoteliais, contribui para a aterotrombose (formação de trombos).¹²⁰ Tanto o estreitamento dos vasos sanguíneos provocados pelo depósito de gordura e formação de placas ateroscleróticas, como os trombos provocados pela rutura de placas instáveis podem desencadear a obstrução parcial ou total do fluxo sanguíneo e causar efeitos coronários e cerebrovasculares agudos, tais como trombose, AVC trombolítico e enfarte do miocárdio.^{120,125} Enquanto potencial alvo terapêutico, a função da PCSK9 pode ser inibida de diversos modos, nomeadamente, através do bloqueio da ligação entre a PCSK9 e os LDL-R, da inibição da síntese de PCSK9 nos hepatócitos (silenciamento genético) ou através do impedimento do seu processamento autocatalítico.¹²⁴

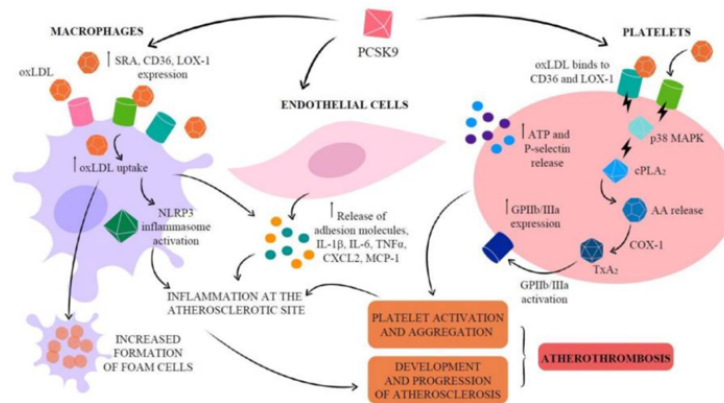


Figura 4: Mecanismo das PCSK9 não dependente de lipídios plasmáticos na aterosclerose.¹²⁰

Inibidores da PCSK9 aprovados para o tratamento da dislipidemia

A hipercolesterolemia familiar comumente designada por hipercolesterolemia autossômica dominante caracteriza-se pelo aumento significativo dos níveis séricos de c-LDL e relaciona-se com o aparecimento de DCVA precoce.^{106,124} Esta doença classifica-se em heterozigótica (mais comum) ou homozigótica consoante o número de alelos mutados que codificam a expressão de LDL-R ou ApoB e, ainda, de PCSK9.^{106,110,124} A descoberta de inibidores da PCSK9 resultou da identificação de mutações com ganho de função nos genes que codificam esta proteína, levando à degradação exacerbada dos LDL-R em doentes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar e com maior risco de DCVA.^{110,123,125} Em oposição, a identificação de mutações de perda de função foram associadas à hipocolesterolemia e a um reduzido risco de DCVA.¹²⁵

Os três inibidores aprovados pela EMA que integram esta nova classe de medicamentos antilipídêmicos designam-se por evolocumab, alirocumab e inclisiran.^{122,124} Os inibidores da PCSK9 evolocumab e o alirocumab impedem a interação das PCSK9 com os LDL-R e, consequentemente, a sua destruição, sendo responsáveis pelo aumento da disponibilidade destes recetores no fígado e pela depuração do c-LDL plasmático.¹¹⁹ Estes inibidores da PCSK9 são anticorpos monoclonais dos isotipos IgG2 e IgG1, respetivamente, e são desenvolvidos com recurso à tecnologia de DNA recombinante em culturas de células de mamífero que permite a produção eficiente de anticorpos totalmente humanizados.^{110,119} Por sua vez, o inclisiran é uma pequena molécula de ácido ribonucleico de interferência (siRNA, do inglês *small interfering ribonucleic acid*) que inibe a expressão genética das PCSK9 nas células hepáticas.^{122,124} De modo a ocorrer a direta internalização pelos hepatócitos é necessária a adição de um ligando de N-acetilgalactosamina.^{110,124} Este fármaco atua no silenciamento dos genes por hibridação com o RNA mensageiro que codifica a PCSK9, com o auxílio de um complexo silenciador designado RISC (do inglês, *RNA-induced silencing complex*).^{110,124} Esse complexo é responsável por ativar uma ribonuclease que fragmenta o RNA mensageiro e que impede, assim, a tradução das proteínas

PCSK9.^{110,124} Este mecanismo de ação inovador explica a longa duração de ação do inclisiran, uma vez que este permanece ativo mesmo depois da degradação do RNA mensageiro.¹²⁴

Além da redução dos níveis de c-LDL da corrente sanguínea, estes inibidores estão associados a uma diminuição dos níveis de ApoB (principal constituinte das LDL).^{110,122,124} Em oposição com as estatinas, alguns inibidores das PCSK9 parecem diminuir os níveis plasmáticos de Lp (a).^{110,124} A Lp (a) é uma lipoproteína semelhante ao LDL, o que pode explicar a competição pela ligação aos LDL-R.¹²² Deste modo, a redução observada com a administração dos inibidores das PCSK9 pode dever-se ao aumento dos LDL-R ou à diminuição dos níveis de c-LDL e ApoB.^{122,124} Adicionalmente, pacientes com mutações de ganho de função nos genes PCSK9 demonstram um aumento significativo nos níveis plasmáticos de Lp (a), que estão diretamente associados ao aumento do risco cardiovascular.^{120,122,124} Adicionalmente, vários estudos científicos têm destacado outros efeitos pleiotrópicos independentes dos LDL-R, nomeadamente a estabilização das placas ateroscleróticas e ação antiagregante, anticoagulante e anti-inflamatória.^{120,122}

O tratamento da hipercolesterolemia tem como principal objetivo a redução dos níveis de c-LDL, fortemente relacionados com a aterosclerose e com o desenvolvimento de DCVA.^{110,120} O tratamento envolve o uso de medicamentos hipolipemiantes, nomeadamente as estatinas, e implica a adoção de medidas não farmacológicas como a prática regular de atividade física, modificações nutricionais e mudança do estilo de vida.^{110,119} Todavia, na prática clínica os benefícios e a eficácia das estatinas estão frequentemente limitadas por diversos fatores como a falta de adesão ao tratamento, a ocorrência de efeitos adversos (mialgia e miopatias) e a variabilidade interindividual (incluindo resistência ou intolerância), entre outros, que pode explicar o elevado número de pacientes que não cumpre os valores de c-LDL recomendados.^{110,119,122} Desde a descoberta promissora das estatinas e da ezetimiba, apenas os inibidores da PCSK9 demonstram uma redução significativa e consistente nos níveis de c-LDL e do risco de eventos cardiovasculares graves relacionados com a DCVA (por exemplo, síndrome coronária aguda, angina instável, AVC e enfarte do miocárdio), especialmente em pacientes com hipercolesterolemia familiar e com resistência ou intolerância ao tratamento com doses máximas toleradas de estatinas e/ou ezetimiba.^{110,119,126} No entanto, é fundamental considerar a relação custo-efetividade, uma vez que se tratam de medicamentos de elevado custo.^{110,119} Por esse motivo, as estatinas permanecem como o tratamento de primeira linha para a hipercolesterolemia.¹¹⁹

Atualmente, os inibidores da PCSK9 são indicados na hipercolesterolemia primária ou na dislipidemia mista em associação com estatinas ou com estatinas combinadas com outros antidislipidémicos em doentes incapazes de atingem os valores recomendados de c-LDL com a dose máxima tolerada de estatina.¹²⁷⁻¹²⁹ Além disso, podem ser administrados em monoterapia ou em conjunto com outros antidislipidémicos nos casos de intolerância às estatinas ou contra-

indicação.¹²⁷⁻¹²⁹ Com base no perfil farmacodinâmico dos anticorpos monoclonais anti-PCSK9, a ação farmacológica apenas é observada nos pacientes que expressam LDL-R no fígado.¹¹⁰ Assim, pacientes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar homozigótica, especialmente aqueles que apresentam mutações em ambos os alelos nos genes que codificam os LDL-R, não respondem de forma adequada ao tratamento.¹¹⁰ Em contrapartida, os pacientes diagnosticados com hipercolesterolemia familiar heterozigótica respondem de forma mais eficaz, com reduções significativas nos valores de c-LDL.¹¹⁰ As estatinas inibem a HMG-CoA redutase que é essencial para a biossíntese do colesterol.¹¹⁹ A adição de um inibidor PCSK9 previne a degradação dos LDL-R, potenciando o efeito redutor dos níveis de c-LDL do sangue pelas estatinas (ação sinérgica).¹²⁶ Embora diminuam significativamente os níveis de c-LDL, mesmo sem a administração simultânea de antilipídicos, a sua eficácia aumenta ligeiramente com o uso das estatinas, uma vez que estas promovem o aumento da expressão genética de PCSK9.^{110,126} Deste modo, a administração concomitante de uma estatina e um inibidor PCSK9 é a terapêutica atualmente disponível que regista a maior diminuição dos níveis de c-LDL (incluindo estatina associada a ezetimiba).^{119,126}

Segundo o guia prático da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, antes de se considerar a administração dos inibidores das PCSK9 em pacientes com doença cardiovascular, particularmente com eventos aterotrombóticos prévios, ou diagnosticados com hipercolesterolemia familiar heterozigótica que não atingem os valores de c-LDL recomendados, devem ser cumpridos os seguintes critérios: tratamento com estatinas de alta intensidade (por exemplo, atorvastatina e rosuvastatina) na dose máxima tolerada pelo doente, bem como a combinação com ezetimiba (inibidor da absorção de colesterol no intestino) e, ainda, o controlo adequado dos fatores de risco, a implementação de modificações nutricionais e do estilo de vida.^{110,119} Além disso, deve confirmar-se a adesão terapêutica e os casos de intolerância devem ser devidamente avaliados.¹¹⁰ Desta forma, garante-se a utilização destes inibidores segundo uma estratégia de máximo risco, máximo benefício e assegura-se a sustentabilidade do sistema nacional de saúde.¹¹⁰

Atualmente, encontram-se em investigação pequenas moléculas inibidoras das PCSK9 como, por exemplo, a adnectina (proteína de fusão) além de uma vacina que bloqueia a ligação das PCSK9 aos LDL-R.^{110,124} A estratégia utilizada no desenvolvimento da vacina AT04A consiste na utilização de fragmentos antigénicos, mais especificamente péptidos imunogénicos que se assemelham ao domínio carboxi-terminal da PCSK9, para estimular a produção de anticorpos que se liguem aos LDL-R, bloqueando a interação com as PCSK9.¹²⁴ Em suma, quer a investigação dos efeitos pleiotrópicos e dos efeitos adversos a longo prazo, quer o desenvolvimento de novos fármacos com menores custos associados e de administração oral, ou até mesmo de vacinas anti-PCSK9, deverá impulsionar a utilização desta nova abordagem farmacológica no combate da aterosclerose e na prevenção de DCVA.^{120,124}

Conclusão global

O estágio curricular realizado abrangeu todas as atividades e funções dos farmacêuticos quer a nível de farmácia hospitalar, quer a nível de farmácia comunitária, o que foi fundamental para enriquecer o meu conhecimento e para adquirir a experiência necessária para o exercício da profissão farmacêutica. Além disso, tive a oportunidade de crescer pessoal e profissionalmente através do relacionamento com os profissionais de saúde excelentes com quem tive o prazer de aprender. Desde o início fui adquirindo e melhorando competências que se revelam essenciais para a realização das tarefas farmacêuticas, com qualidade e de forma eficiente. Assim, aliada à experiência prática, o desenvolvimento de capacidades comunicativas e de trabalho em equipa proporcionam-me uma melhor preparação para o futuro enquanto profissional de saúde.

O estágio em farmácia hospitalar, nomeadamente, no IPO Porto, foi essencial para perceber a importância do farmacêutico na promoção da qualidade de vida dos utentes. Esta experiência enriquecedora foi fundamental para me relacionar com o circuito do medicamento e com as responsabilidades farmacêuticas na validação das prescrições médicas, na dispensa e administração dos medicamentos e, ainda na monitorização e na farmacovigilância, que atuam para garantir a qualidade, a eficácia e a segurança dos medicamentos. Além disso, o contacto com as diversas áreas farmacêuticas e com a prática de farmácia clínica proporcionaram-me uma experiência abrangente e completa a nível da farmácia hospitalar.

O estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Avenida, foi importante para adquirir experiência prática na prestação de cuidados de saúde, bem como no aconselhamento farmacêutico que se revela crucial para a promoção da qualidade de vida dos utentes. Além disso, tive a oportunidade para orientar os utentes para um uso correto e seguro dos medicamentos, bem como monitorizar possíveis reações adversas. O diálogo e a construção de uma relação de proximidade com os utentes foi indispensável para o seguimento farmacoterapêutico e para a promoção da adesão às terapêuticas. Desta forma, pude melhorar e desenvolver novas capacidades comunicativas relevantes para a profissão.

Em suma, além das pesquisas científicas necessárias à realização das atividades e temas que integram o presente relatório, também as experiências práticas vividas ao longo do estágio curricular foram essenciais para aprofundar os fundamentos teóricos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Bibliografia

1. Organization WH. Breast Cancer. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>. Published March 13, 2024. Accessed March 25, 2024.
2. Masuda N, Inoue K, Nakamura R, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: PALOMA-3 subgroup analysis of Japanese patients. *Int J Clin Oncol*. 2019;24(3):262-273. doi:10.1007/s10147-018-1359-3
3. Clusan L, Ferrière F, Flouriot G, Pakdel F. A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023;24(7). doi:10.3390/ijms24076834
4. Feng Y, Spezia M, Huang S, et al. Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes Dis*. 2018;5(2):77-106. doi:10.1016/j.gendis.2018.05.001
5. Firatligil-Yildirim B, Yalcin-Ozuysal O, Nonappa N. Recent advances in lab-on-a-chip systems for breast cancer metastasis research. *Nanoscale Adv*. 2023;5(9):2375-2393. doi:10.1039/d2na00823h
6. Braal CL, Jongbloed EM, Wilting SM, Mathijssen RHJ, Koolen SLW, Jager A. Inhibiting CDK4/6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib: Similarities and Differences. *Drugs*. 2021;81(3):317-331. doi:10.1007/s40265-020-01461-2
7. Martins V, Jesus M, Duarte AP, Morgado M. INIBIDORES DAS CINASES DEPENDENTES DE CICLINA 4 E 6 - BOLETIM DO CIM. 2023. https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletim_jul_set_2023_9384170466541294a46627.pdf.
8. Piezzo M, Cocco S, Caputo R, et al. Targeting cell cycle in breast cancer: CDK4/6 inhibitors. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1-23. doi:10.3390/ijms21186479
9. Chong QY, Kok ZH, Bui NLC, et al. A unique CDK4/6 inhibitor: Current and future therapeutic strategies of abemaciclib. *Pharmacol Res*. 2020;156. doi:10.1016/j.phrs.2020.104686
10. Spring LM, Zangardi ML, Moy B, Bardia A. Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *Oncologist*. 2017;22(9):1039-1048. doi:10.1634/theoncologist.2017-0142
11. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2018;10. doi:10.1177/1758835918793326

12. Cejuela M, Gil-Torralvo A, Castilla MÁ, et al. Abemaciclib, Palbociclib, and Ribociclib in Real-World Data: A Direct Comparison of First-Line Treatment for Endocrine-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(10). doi:10.3390/ijms24108488
13. D Johnston SR, Harbeck N, Hegg R, et al. Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR1, HER22, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE). *J Clin Oncol.* 2020;38:3987-3998. doi:10.1200/JCO.20
14. Infarmed IP. *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - FAULDEXATO.*; 2023. <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=6581>. Accessed April 19, 2024.
15. Gamboa A, Severiano A, Martins AS, et al. Boletim de Farmacovigilância Infarmed - Metotrexato. <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3591914/Boletim+de+Farmacovigilância%2C+Volume+24%2C+nº5%2C+maio+de+2020/46caf1a1-997b-ef1c-bf75-84dec5279fc7?version=1.0>. Published 2020. Accessed April 19, 2024.
16. Ramsey LB, Balis FM, O'Brien MM, et al. Consensus Guideline for Use of Glucarpidase in Patients with High-Dose Methotrexate Induced Acute Kidney Injury and Delayed Methotrexate Clearance. *Oncologist.* 2018;23(1):52-61. doi:10.1634/theoncologist.2017-0243
17. Howard SC, McCormick J, Pui C-H, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and Managing Toxicities of High-Dose Methotrexate. *Oncologist.* 2016;21(12):1471-1482. doi:10.1634/theoncologist.2015-0164
18. Hanoodi M, Mittal M. Methotrexate. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310574/>. Published August 16, 2023.
19. Xu M, Wu S, Wang Y, et al. Association between high-dose methotrexate-induced toxicity and polymorphisms within methotrexate pathway genes in acute lymphoblastic leukemia. *Front Pharmacol.* 2022;13. doi:10.3389/fphar.2022.1003812
20. Cronstein BN. *THE MECHANISM OF ACTION OF METHOTREXATE.* Vol 23.; 1997. doi:[https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70358-6](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70358-6)
21. Hamed KM, Dighriri IM, Baomar AF, et al. Overview of Methotrexate Toxicity: A Comprehensive Literature Review. *Cureus.* September 2022. doi:10.7759/cureus.29518
22. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and Managing Methotrexate Nephrotoxicity. *Oncologist.* 2006;11(6):694-703. doi:10.1634/theoncologist.11-6-694
23. Agência Europeia do Medicamento. *LEDERFOLINE.* https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2003/2003063074749/anx_74749_en.pdf. Accessed April 22, 2024.
24. Cancer Insititute NSW. Management of high-dose methotrexate toxicity.

- <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/prophylaxis-and-treatment/3535-management-of-high-dose-methotrexate-toxicity>. Published 2018. Accessed April 22, 2024.
25. Mendes AP. NOVIDADES TERAPÊUTICAS NO MELANOMA AVANÇADO - BOLETIM DO CIM. 2017.
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_abril_junho2017_58685743159b11020aac2.pdf.
 26. Sales M. IMUNOTERAPIA ANTICANCERÍGENA - BOLETIM DO CIM. 2019.
https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_abr_jun2019_19626290345d2c835ce6a4a.pdf.
 27. Tian CY, Ou YH, Chang SL, Lin CM. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis-like disorder, ocular myositis, and hepatitis: a case report. *J Med Case Rep.* 2021;15(1). doi:10.1186/s13256-021-02722-8
 28. Montag L, Piver R, Vidalin A, Johnson M, Rungruang B, Higgins R. Pembrolizumab-induced myasthenia gravis: Two patients' experiences. *Gynecol Oncol Reports.* 2024;54. doi:10.1016/j.gore.2024.101453
 29. Schwab A, Assaad M, Hamadi R, et al. Pembrolizumab-Induced Myasthenia Gravis and Myositis: Literature Review on Neurological Toxicities of Programmed Death Protein 1 Inhibitors. *J Med Cases.* 2022;13(11):530-535. doi:10.14740/jmc4008
 30. Eglenen Polat B, Safi D, Hafez M, Kamran A. Pembrolizumab-Induced Myasthenia Gravis: A Case Report and Review of the Literature. *Cureus.* June 2023. doi:10.7759/cureus.41087
 31. Won J, Zhao E, States M, Brown R, El-habr A, Damsker J. Pembrolizumab-induced Myasthenia Gravis and Myocarditis. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2024;14(3). doi:10.55729/2000-9666.1352
 32. Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, Soliven B. Myasthenia gravis: Epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *J Clin Med.* 2021;10(11). doi:10.3390/jcm10112235
 33. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: Single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1). doi:10.1186/s40425-019-0774-y
 34. Beloor Suresh A, Monica D. Asuncion R. Myasthenia Gravis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559331/>. Published August 8, 2023.
 35. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a farmácia comunitária (BPF). *Ordem dos Farm. 2009;3ª Edição:53.*

- https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf.
36. Kutlu Ö, Karadağ AS, Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol*. 2023;98(1):75-83. doi:10.1016/j.abd.2022.01.006
 37. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, Du Plessis J, Gerber M. Treatment modalities for acne. *Molecules*. 2016;21(8). doi:10.3390/molecules21081063
 38. Vasam M, Korutla S, Bohara RA. Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochem Biophys Reports*. 2023;36. doi:10.1016/j.bbrep.2023.101578
 39. K Oge' L, Broussard A, D Marshall M. Acne Vulgaris: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2019;100(8):475-484.
 40. D. Pile H, M. Sadiq N. Isotretinoin. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525949/>. Published May 1, 2023.
 41. Paichitrojjana A, Paichitrojjana A. Oral Isotretinoin and Its Uses in Dermatology: A Review. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:2573-2591. doi:10.2147/DDDT.S427530
 42. Agência Europeia do Medicamento. *ROACCUTANE*. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2003/200310176820/anx_6820_pt.pdf. Accessed August 2, 2024.
 43. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162-169. doi:10.4161/derm.1.3.9364
 44. Kapała J, Lewandowska J, Placek W, Owczarczyk-Saczonek A. Adverse Events in Isotretinoin Therapy: A Single-Arm Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(11). doi:10.3390/ijerph19116463
 45. Melnik BC. Acne Transcriptomics: Fundamentals of Acne Pathogenesis and Isotretinoin Treatment. *Cells*. 2023;12(22). doi:10.3390/cells12222600
 46. Topalidou X, Kalergis AM, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens*. 2023;12(10). doi:10.3390/pathogens12101259
 47. Shaukat A, Batool UEA, Nasser N. A new era in maternal–child health: Abrysvo's role in RSV prevention. *Heal Sci Reports*. 2024;7(7). doi:10.1002/hsr2.2236
 48. Syed YY. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Subunit Vaccine: First Approval of a Maternal Vaccine to Protect Infants. *Pediatr Drugs*. 2023;25(6):729-734. doi:10.1007/s40272-023-00598-3
 49. Borchers AT, Chang C, Gershwin ME, Gershwin LJ. Respiratory syncytial virus - A

- comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2013;45(3):331-379. doi:10.1007/s12016-013-8368-9
50. Kaler J, Hussain A, Patel K, Hernandez T, Ray S. Respiratory Syncytial Virus: A Comprehensive Review of Transmission, Pathophysiology, and Manifestation. *Cureus*. March 2023. doi:10.7759/cureus.36342
 51. Feng Z, Xu L, Xie Z. Receptors for Respiratory Syncytial Virus Infection and Host Factors Regulating the Life Cycle of Respiratory Syncytial Virus. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12. doi:10.3389/fcimb.2022.858629
 52. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: From pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021;17(14):4073-4091. doi:10.7150/ijbs.64762
 53. Collins PL, Fearn R, Graham BS. Respiratory syncytial virus: Virology, reverse genetics, and pathogenesis of disease. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2013;372:3-38. doi:10.1007/978-3-642-38919-1_1
 54. Dangor Z, Madhi SA. Respiratory Syncytial Virus. *Glob Libr Women's Med*. 2023. doi:10.3843/GLOWM.420433
 55. Battles MB, McLellan JS. Respiratory syncytial virus entry and how to block it. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):233-245. doi:10.1038/s41579-019-0149-x
 56. Jessie B, Dobrovolsky HM. The role of syncytia during viral infections. *J Theor Biol*. 2021;525. doi:10.1016/j.jtbi.2021.110749
 57. Infarmed IP. *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - PALIVIZUMAB*; 2004. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009012654028/anx_54028_pt.pdf. Accessed August 9, 2024.
 58. O'hagan S, Galway N, Shields MD, Mallett P, Groves HE. Review of the Safety, Efficacy and Tolerability of Palivizumab in the Prevention of Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease. *Drug Healthc Patient Saf*. 2023;15:103-112. doi:10.2147/DHPS.S348727
 59. Infarmed IP. *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - ABRYSVO*. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230823160227/anx_160227_pt.pdf. Accessed August 9, 2024.
 60. Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus Prefusion F vaccine. *Cell*. 2023;186(15):3137-3137.e1. doi:10.1016/j.cell.2023.05.048
 61. Roman F, Burny W, Ceregido MA, et al. Adjuvant system AS01: from mode of action to effective vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2024;23(1):715-729. doi:10.1080/14760584.2024.2382725
 62. Pang Y, Lu H, Cao D, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus prefusion F vaccine: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1).

doi:10.1186/s12889-024-18748-8

63. F. Malik T, K. Panuganti K. Lactose Intolerance. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>. Published April 17, 2023.
64. Simón A. Intolerância à lactose - ePublicação CIM. March 2024. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2024/cim/e_pubs/cim_e_publicacoes_intolerancia_lactose.pdf.
65. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options. *Nutrients*. 2018;10(12). doi:10.3390/nu10121994
66. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68(11):2080-2091. doi:10.1136/gutjnl-2019-318404
67. Darma A, Sumitro KR, Jo J, Sitorus N. Lactose Intolerance versus Cow's Milk Allergy in Infants: A Clinical Dilemma. *Nutrients*. 2024;16(3). doi:10.3390/nu16030414
68. Sendino T, Sandúa A, Calleja S, González Á, Alegre E. Lactose tolerance test as an alternative to hydrogen breath test in the study of lactose malabsorption. *Adv Lab Med*. 2020;1(4). doi:10.1515/almed-2020-0102
69. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(3):443-452. doi:10.1007/s41999-021-00479-3
70. Pedroso-Remelhe M, Amaral TF, Santos A, et al. Polymedication and its association with individual factors in Portuguese older adults—a cross-sectional study. *Porto Biomed J*. 2022;7(3):e174. doi:10.1097/j.pbj.0000000000000174
71. Instituto Nacional de Estatística. Mantém-se o agravamento do envelhecimento demográfico, em Portugal, que só tenderá a estabilizar daqui a cerca de 40 anos. INE. https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=277695619&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt. Published March 29, 2017. Accessed June 7, 2024.
72. Mortazavi SS, Shati M, Keshtkar A, Malakouti SK, Bazargan M, Assari S. Defining polypharmacy in the elderly: A systematic review protocol. *BMJ Open*. 2016;6(3). doi:10.1136/bmjopen-2015-010989
73. Compreender a Polimedicação. Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/compreender-a-polimedicacao/>. Published March 14, 2024. Accessed June 9, 2024.
74. Cherry KE, Morton MR. Drug sensitivity in older adults: The role of physiologic and pharmacokinetic factors. *Int J Aging Hum Dev*. 1989;28(3):159-174. doi:10.2190/00X7-

75. Eldesoky ES. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Crisis in the Elderly. *Am J Ther.* 2007;14(5):488-498. doi:10.1097/01.mjt.0000183719.84390.4d
76. Simón A. Riscos dos Medicamentos Anticolinérgicos em Idosos - EPublicação CIM. September 2017. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_anticolinerpicos_em_idosos_56156771659d2128dd44e0.pdf.
77. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain - How well is it Measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(2):151-159. doi:10.1111/bcpt.12140
78. Collamati A, Martone AM, Poscia A, et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(1):25-35. doi:10.1007/s40520-015-0359-7
79. Chandy T. Nerve tissue engineering on degradable scaffold. *Tissue Eng Curr Status Challenges.* January 2022:363-398. doi:10.1016/B978-0-12-824064-9.00011-3
80. Johns P. Overview of the nervous system. *Clin Neurosci.* 2014:1-17. doi:10.1016/B978-0-443-10321-6.00001-1
81. A. Waxenbaum J, Reddy V, Varacallo M. Anatomy, Autonomic Nervous System. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539845/>. Published July 24, 2023.
82. Tindle J, Tadi P. Neuroanatomy, Parasympathetic Nervous System. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553141/>. Published October 31, 2022.
83. Sine SM. End-plate acetylcholine receptor: Structure, mechanism, pharmacology, and disease. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1189-1234. doi:10.1152/physrev.00015.2011
84. Fisher SK, Wonnacott S. Acetylcholine. In: *Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology: Eighth Edition.* Elsevier; 2011:258-282. doi:10.1016/B978-0-12-374947-5.00013-4
85. Mahmoudi R, Novella JL, Laurent-Badr S, et al. Cholinergic Antagonists and Behavioral Disturbances in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci* 2023, Vol 24, Page 6921. 2023;24(8):6921. doi:10.3390/IJMS24086921
86. Shim KH, Kang MJ, Sharma N, An SSA. Beauty of the beast: anticholinergic tropane alkaloids in therapeutics. *Nat Products Bioprospect.* 2022;12(1). doi:10.1007/S13659-022-00357-W
87. Ghosse N, Kang M, D.Lakhkar A. Anticholinergic Medications. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555893/>. Published May 8, 2023.

88. Migirov A, Datta AR. Physiology, Anticholinergic Reaction. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546589/>. Published July 31, 2023.
89. Ubuka T. Acetylcholine. *Handb Horm Comp Endocrinol Basic Clin Res*. January 2021:1075-1077. doi:10.1016/B978-0-12-820649-2.00299-0
90. Soukup O, Winder M, Killi UK, et al. Acetylcholinesterase Inhibitors and Drugs Acting on Muscarinic Receptors- Potential Crosstalk of Cholinergic Mechanisms During Pharmacological Treatment. *Curr Neuropharmacol*. 2017;15(4):637. doi:10.2174/1570159X14666160607212615
91. Picciotto MR, Higley MJ, Mineur YS. Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*. 2012;76(1):116. doi:10.1016/J.NEURON.2012.08.036
92. Carlson AB, Kraus GP. Physiology, Cholinergic Receptors. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526134/>. Published August 14, 2023.
93. Nunes EJ, Addy NA, Conn PJ, Foster DJ. Targeting the Actions of Muscarinic Receptors on Dopamine Systems: New Strategies for Treating Neuropsychiatric Disorders. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2024;64(Volume 64, 2024):277-289. doi:10.1146/ANNUREV-PHARMTOX-051921-023858/CITE/REFWORKS
94. Sam C, Bordoni B. Physiology, Acetylcholine. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557825/>. Published April 10, 2023.
95. Scarr E. Muscarinic Receptors: Their Roles in Disorders of the Central Nervous System and Potential as Therapeutic Targets. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(5):369-379. doi:10.1111/J.1755-5949.2011.00249.X
96. López-Álvarez J, Sevilla-Llewellyn-Jones J, Agüera-Ortiz L. Anticholinergic Drugs in Geriatric Psychopharmacology. *Front Neurosci*. 2019;13:1309. doi:10.3389/FNINS.2019.01309
97. Chuang YF, Elango P, Gonzalez CE, Thambisetty M. Midlife anticholinergic drug use, risk of Alzheimer's disease, and brain atrophy in community-dwelling older adults. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2017;3(3):471. doi:10.1016/J.TRCI.2017.06.004
98. Moss DE. Is combining an anticholinergic with a cholinesterase inhibitor a good strategy for high-level CNS cholinesterase inhibition? *J Alzheimers Dis*. 2019;71(4):1099. doi:10.3233/JAD-190626
99. Thomsen M, Sørensen G, Dencker D. Physiological roles of CNS muscarinic receptors gained from knockout mice. *Neuropharmacology*. 2018;136(Pt C):411. doi:10.1016/J.NEUROPHARM.2017.09.011

100. Barrett MJ, Sargent L, Nawaz H, Weintraub D, Price ET, Willis AW. Antimuscarinic Anticholinergic Medications in Parkinson Disease: To Prescribe or Deprescribe? *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(8):1181-1188. doi:10.1002/MDC3.13347
101. Colovic MB, Krstic DZ, Lazarevic-Pasti TD, Bondzic AM, Vasic VM. Acetylcholinesterase Inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Curr Neuroparmacol*. 2013;11(3):315. doi:10.2174/1570159X11311030006
102. Valladales-Restrepo LF, Duran-Lengua M, Machado-Alba JE. Potentially inappropriate prescriptions of anticholinergics drugs in Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(9):913-917. doi:10.1111/GGI.13748
103. Quais as implicações do uso concomitante de medicação anticolinérgica e de inibidores da acetilcolinesterase? Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/quais-as-implicacoes-do-uso-concomitante-de-medicacao-anticolinergica-e-de-inibidores-da-acetilcolinesterase/>. Published July 29, 2022. Accessed July 15, 2024.
104. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2052-2081. doi:10.1111/JGS.18372
105. Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos. Orientações para a Revisão da Medicação. Ordem dos Farmacêuticos. https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/orientacoes_para_revisao_da_medicacao_204747483665d75b69213fb.pdf. Published February 26, 2021. Accessed July 15, 2024.
106. Mosca S, Araújo G, Costa V, et al. Dyslipidemia Diagnosis and Treatment: Risk Stratification in Children and Adolescents. *J Nutr Metab*. 2022;2022. doi:10.1155/2022/4782344
107. Pappan N, O. Awosika A, Rehman A. Dyslipidemia. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560891/>. Published March 4, 2024.
108. Real JT, Ascaso JF. Lipid metabolism and classification of hyperlipaemias. *Clin e Investig en Arterioscler*. 2021;33:3-9. doi:10.1016/j.arteri.2020.12.008
109. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6). doi:10.3390/ijms23063346
110. Fontes-Carvalho R, Marques Silva P, Rodrigues E, et al. Practical guide for the use of PCSK9 inhibitors in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(6):391-405. doi:10.1016/j.repc.2019.05.005
111. Gusev E, Sarapultsev A. Atherosclerosis and Inflammation: Insights from the Theory of General Pathological Processes. *Int J Mol Sci*. 2023;24(9). doi:10.3390/ijms24097910

112. Raggi P, Genest J, Giles JT, et al. Role of inflammation in the pathogenesis of atherosclerosis and therapeutic interventions. *Atherosclerosis*. 2018;276:98-108. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.014
113. Pahwa R, Jialal I. Atherosclerosis. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507799/>. Published August 8, 2023.
114. Abe RJ, Abe J ichi, Nguyen MTH, et al. Free Cholesterol Bioavailability and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(5):323-336. doi:10.1007/s11883-022-01011-z
115. Kumari A. Cholesterol Synthesis. *Sweet Biochem*. 2018:27-31. doi:10.1016/B978-0-12-814453-4.00007-8
116. Cortes VA, Busso D, Maiz A, Arteaga A, Nervi F, Rigotti A. *Physiological and Pathological Implications of Cholesterol*. Vol 19.; 2014.
117. Xu H, Zhou S, Tang Q, Xia H, Bi F. Cholesterol metabolism: New functions and therapeutic approaches in cancer. *Biochim Biophys Acta - Rev Cancer*. 2020;1874(1). doi:10.1016/j.bbcan.2020.188394
118. Feingold KR. Lipid and Lipoprotein Metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2022;51(3):437-458. doi:10.1016/J.ECL.2022.02.008
119. Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. *Eur J Pharmacol*. 2020;878. doi:10.1016/j.ejphar.2020.173114
120. Barale C, Melchionda E, Morotti A, Russo I. Pcsk9 biology and its role in atherothrombosis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(11). doi:10.3390/ijms22115880
121. Schade DS, Shey L, Eaton RP. Cholesterol review: A metabolically important molecule. *Endocr Pract*. 2020;26(12):1514-1523. doi:10.4158/EP-2020-0347
122. Grześ G, Dorota B, Wołowicz Ł, et al. Safety of PCSK9 inhibitors. *Biomed Pharmacother*. 2022;156. doi:10.1016/j.biopha.2022.113957
123. Seidah NG, Prat A. The Multifaceted Biology of PCSK9. *Endocr Rev*. 2022;43(3):558. doi:10.1210/ENDREV/BNAB035
124. Coppinger C, Movahed MR, Azemawah V, Peyton L, Gregory J, Hashemzadeh M. A Comprehensive Review of PCSK9 Inhibitors. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2022;27. doi:10.1177/10742484221100107
125. Punch E, Klein J, Diaba-Nuhoho P, Morawietz H, Garelnabi M. Effects of PCSK9 Targeting: Alleviating Oxidation, Inflammation, and Atherosclerosis. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3). doi:10.1161/JAHA.121.023328
126. Nair T. Role of PCSK9 inhibitors in the management of dyslipidaemia. *Indian Heart J*. 2024;76:S44-S50. doi:10.1016/J.IHJ.2023.12.011
127. Infarmed IP. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - ALIROCUMAB.

- https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161114136342/anx_136342_pt.pdf. Published 2015. Accessed September 27, 2024.
128. Infarmed IP. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - EVOLOCUMAB. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150717132330/anx_132330_pt.pdf. Accessed September 27, 2024.
129. Infarmed IP. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - INCLISIRAN. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20201209149856/anx_149856_pt.pdf. Accessed September 27, 2024.

Anexos

Anexo I: Apresentação PowerPoint de suporte à atividade formativa “Inibidores das cinases dependentes de ciclina 4 e 6 como opção terapêutica do cancro da mama HR positivo e HER2 negativo”



Abemaciclib vs Palbociclib e Ribociclib no tratamento do Cancro da Mama

com recetor hormonal (HR) positivo e recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2) negativo

Estágio curricular em farmácia hospitalar

Filipa Gabriela Monteiro | 29/04/2024
Aluna de 5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Índice	
01 O Cancro da Mama	05 Interações Medicamentosas
02 Cancro da Mama HR positivo e HER2 negativo	06 Nova Indicação Terapêutica de Abemaciclib
03 Cancro da Mama HR positivo e HER2 negativo – Novidades Terapêuticas	07 Abemaciclib e Perspetivas Futuras
04 Comparação do perfil farmacodinâmico, farmacocinético e toxicológico	08 Referências Bibliográficas

01 O Cancro da Mama

Caracteriza-se por ser uma doença de etiologia multifatorial que se desenvolve através da multiplicação descontrolada das células do epitélio das glândulas mamárias devido à desregulação do ciclo celular.¹

Dados Epidemiológicos

Prevalência e Incidência

O cancro da mama é um dos tipos de cancro mais prevalentes a nível global e no sexo feminino.² Segundo a Organização Mundial de Saúde, no ano de 2022, foram diagnosticadas, aproximadamente, 2,3 milhões de mulheres.²

Mortalidade

O cancro da mama foi a maior causa de morte no sexo feminino, no ano de 2020.³ No ano de 2022, registaram-se 670 000 mortes a nível mundial.²

Fatores de Risco⁴

- Sexo feminino
- Idade avançada
- Raça e etnia
- Estilo de vida (tabagismo, álcool, hábitos alimentares)
- Histórico familiar
- Contraceção oral
- Obesidade
- Mutações genéticas hereditárias
- Mutações genéticas adquiridas

Genes supressores de tumores suscetíveis a mutações⁴:

BRCA1, BRCA2, PTEN, TP53, PALB2, CHEK2, ATM, STKI, CDHI

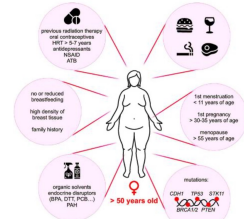
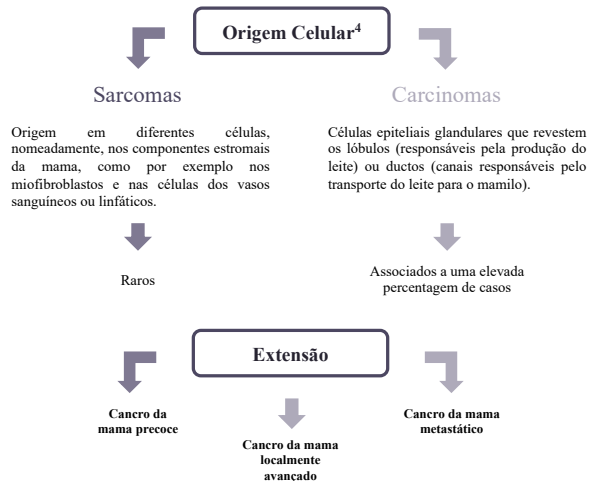


Figura 1: Representação esquemática dos fatores de risco.¹

Classificação dos principais tipos de Cancro da Mama



Cancro da mama in situ⁵:

- Carcinoma ductal in situ (CDIS)
- Carcinoma lobular in situ (CLIS)

Cancro da mama invasivo⁵:

- Carcinoma ductal invasivo (CDI)
Ex. subtipo: Cancro da mama inflamatório
- Carcinoma lobular invasivo (CLI)

Outros tipos de cancro da mama⁵:

- Angiossarcoma (vasos sanguíneos ou linfáticos)
- Tumor de filoide (miofibroblastos)
- Doença de Paget

Classificação dos subtipos moleculares de Cancro da Mama – Status HR/HER2

- As células cancerígenas da mama podem apresentar diferentes perfis de expressão genética, e consoante esse perfil tanto o prognóstico como o tratamento e a resposta terapêutica variam.⁶
- Assim sendo, é avaliada a presença de **biomarcadores** nas células cancerígenas de modo a analisar o seu comportamento biológico, a prever o risco de recorrência e de sobrevivência e para definir o plano de tratamento mais adequado.⁶

Biomarcadores preditivos e de prognóstico:^{4,7}

- Recetores hormonais (HR) como **recetores de estrogénio (ER)** e/ou **recetores de progesterona (PR)**;
- Recetores do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)**;
- Proteína de proliferação celular Ki-67** (Ki-67>15% é classificado como luminal B mesmo sendo HER2-).

Existem quatro subtipos moleculares principais:

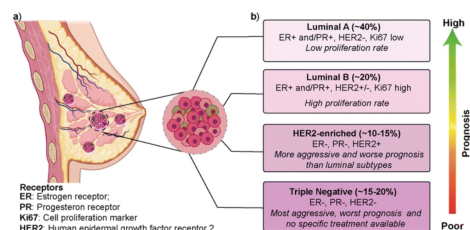


Figura 2: a) Representação da estrutura da glândula mamária. b) Classificação dos subtipos moleculares de cancro da mama.⁶

Vias de Sinalização no Desenvolvimento do Cancro da Mama

- O epitélio lobular e ductal das glândulas mamárias, constituído por células luminais (responsáveis pela produção de leite) e células basais (responsáveis pela contração muscular e secreção de leite) inicia o seu desenvolvimento no período embrionário, essencialmente na presença de hormonas esteroides (estrogénio e progesterona), prolactina e de outros mediadores mitogénicos como os fatores de crescimento epidérmicos humanos (por exemplo, HER2).^{1,4}
- Em ambiente cancerígeno as células têm a capacidade de evitar os mecanismos de regulação da proliferação, da divisão celular, da migração e da apoptose, devido a alterações genéticas e epigenéticas que comprometem as vias de sinalização.^{1,4}
- A família de recetores de estrogénio inclui recetores de membrana, principalmente recetores acoplados à proteína G (GPER) e recetores nucleares ER α e ER β que são importantes fatores de transcrição.^{1,4}
- O recetor ER α é o principal recetor na patogénese do cancro da mama hormonodependente (Luminal A e B), pois induz a transcrição da ciclina D que, consequentemente, ativa as cinases dependentes de ciclina (CDK), e de outros genes com potencial carcinogénico.^{1,4}

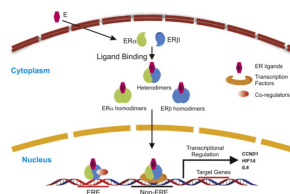
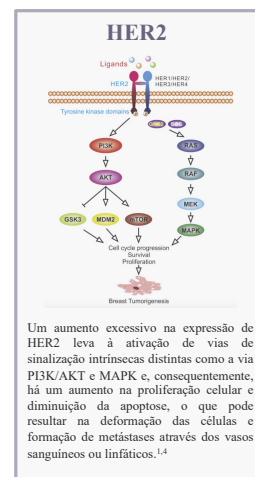
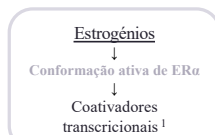


Figura 3: Envolvimento dos ER no processo de transcrição.⁴



Um aumento excessivo na expressão de HER2 leva à ativação de vias de sinalização intrínsecas distintas como a via PI3K/AKT e MAPK e, consequentemente, há um aumento na proliferação celular e diminuição da apoptose, o que pode resultar na deformação das células e formação de metástases através dos vasos sanguíneos ou linfáticos.^{1,4}

Figura 4: Envolvimento do HER2 na patogénese do cancro da mama.⁴

02

Cancro da Mama HR positivo e HER2 negativo

→ Luminal A

- Caracteriza-se por apresentar células cancerígenas que expressam **recetores de estrogénio e/ou recetores de progesterona**.⁴
- As células cancerígenas apresentam um **número normal de recetores HER2** (não existe uma sobreexpressão de HER2).^{4,6}
- Proliferação celular lenta, menor risco de metástases e **melhor prognóstico**.^{4,6}
- Se Ki-67 > 15% é classificado como luminal B (desenvolvimento mais rápido e pior prognóstico).^{4,7}
- Subtipo molecular **mais prevalente**.⁴
- Tratamento padrão: **Hormonoterapia**.⁴
- **Taxas de sobrevida prolongadas** mesmo em situações metastáticas.⁸
- Associado ao desenvolvimento de **resistências endócrinas**.¹

Recetores de Progesterona (PR)

- A **expressão de PR** é regulada positivamente pela ligação do estrogénio a Era. Adicionalmente, os PR modulam a atividade deste fator de transcrição.⁹
- Desta forma, a expressão de PR determina a utilização da via de sinalização ER, pelo que, o grau de expressão de PR (biomarcador de prognóstico) permite uma previsão de resposta à terapêutica antiestrogénica.⁹
- Mais expressos no subtipo luminal A.⁹

03

Cancro da Mama HR positivo e HER2 negativo - Novidades terapêuticas

Grupo Farmacoterapêutico:

Inibidores das cinases dependentes de ciclina (CDK) 4 e 6

Abemaciclib (Verzenio®)

Ribociclib (Kisqali®)

Palbociclib (IBRANCE®)

- A descoberta desta nova classe farmacológica de **terapêutica dirigida com biodisponibilidade oral** veio revolucionar o tratamento do cancro da mama HR+ e HER2- que, em geral, são tratados com hormonoterapia, no entanto, suscetíveis ao desenvolvimento de resistências endócrinas que envolvem a via de sinalização ciclina D-CDK4/6-pRb, entre outras.^{1,10,11}
- Tanto o Abemaciclib como o Ribociclib e o Palbociclib são **inibidores reversíveis e altamente seletivos das CDK4/6** (CDK de terceira-geração).^{12,11}
- **Metabolizados hepaticamente pelas CYP3A4**.^{8,10}
- Apresentam **diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas e perfis toxicológicos diferentes**.^{12,10}
- Estes inibidores estão principalmente associados a **mielosupressão** (neutropenia, leucopenia, anemia e trombocitopenia), a **toxicidades gastrointestinais** (náuseas, vômitos e diarreia) e ao **cansaço**.¹²
- Outros efeitos adversos: **eventos tromboembólicos, alopecia, toxicidade hepática e infeções**.¹²
- A ligação destes inibidores às CDK4/6 dá-se através de interações específicas com resíduos na fenda de ligação ao ATP.¹²
- A **escolha permanece de acordo com o paciente e o perfil de toxicidade** do fármaco, possíveis **interações medicamentosas e experiência da equipa médica**.⁸
- A eficácia destes inibidores é afetada pela existência de resistências primárias ou secundárias (adquiridas).¹¹

03

Cancro da Mama HR positivo e HER2 negativo - Novidades terapêuticas

	Palbociclib ¹³	Ribociclib ¹⁴	Abemaciclib ¹⁵
Indicação terapêutica	Cancro da mama HR+ e HER2- localmente avançado ou metastático		
Terapêutica em combinação - Hormonoterapia	1ª linha: Inibidores da Aromatase (Letrozol, Anastrozol, Exemestano) ou 2ª linha: Antiestrogénios (Fulvestrant)	Inibidores da Aromatase (Letrozol, Anastrozol, Exemestano) ou Antiestrogénios (Fulvestrant)	Inibidores da Aromatase (Letrozol, Anastrozol, Exemestano) ou Antiestrogénios (Fulvestrant)
Mulheres na pré ou peri-menopausa	Hormonoterapia com IA em combinação com um agonista do recetor da hormona libertadora da hormona luteinizante (LHRH)		

Mecanismo de Ação

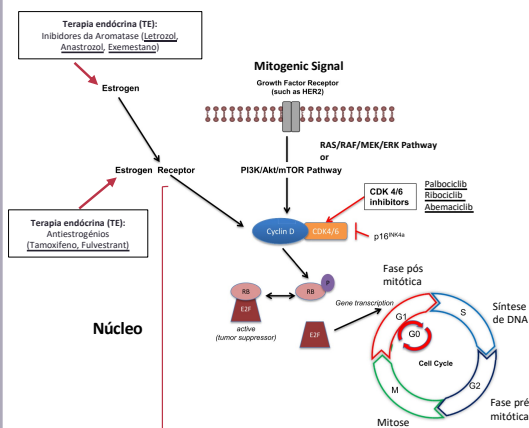
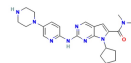


Figura 5: Mecanismo de ação dos inibidores da cinase dependentes de ciclina (CDK) 4/6. Imagem adaptada [12].

- As CDK 4 e 6 são serina/treonina quinases cuja principal função é o controlo do ciclo celular na fase G1 (ponto de verificação crítico), sendo a ação catalítica destas enzimas ativada pela interação com ciclinas do tipo D.^{11,16} A presença de estímulos hormonais, como a ativação de ER, ou de outros sinais mitogénicos extracelulares, como fatores de crescimento (por exemplo, HER2) estimulam a ligação de ciclina D à CDK4/6.^{12,11,16}
- Por conseguinte, ocorre a hiperfosforilação seletiva e a inativação da proteína do retinoblastoma (pRb) codificada por RB1 (gene supressor de tumor).^{11,16} Desta forma, os fatores de transcrição E2F ficam disponíveis para promover a transcrição dos genes necessários à transição das células da fase G1 para a fase S do ciclo celular (síntese de DNA), promovendo a divisão celular e a proliferação das células.^{11,16}
- Em condições normais, na presença de uma pRb funcional, a proteína endógena p16^{INK4a} controla o ciclo celular através da inibição do complexo entre a ciclina D e CDK4/6.^{11,16} Contudo, a mutação ou a ausência de uma pRb funcional, a diminuição de p16^{INK4a} ou o aumento da expressão de CDK4/6 e de ciclina D provocam a desregulação da via ciclina D-CDK4/6-pRb, que culmina com a diminuição da senescência das células, na progressão descontrolada do ciclo celular e consequente proliferação anormal de células.^{11,16}
- Deste modo, os fármacos inibidores das CDK4/6, impedem a fosforilação da pRb, bloqueando a ação dos fatores de transcrição E2F e, por consequência, a progressão do ciclo celular e a proliferação das células cancerígenas.^{8,10,11} No entanto, a sua atividade inibidora está diretamente dependente de uma pRb funcional.¹¹
- A administração concomitante da hormonoterapia aumenta a eficácia dos inibidores CDK 4/6 uma vez que impede a estimulação das células cancerígenas dependentes de estímulos estrogénicos e inibe, por conseguinte, a formação do complexo ciclina D-CDK4/6.¹⁰

04

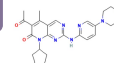
Comparação do perfil farmacodinâmico, farmacocinético e toxicológico



Ribociclib

Nome comercial: **Kisqali®**

Palbociclib

Nome comercial: **IBRANCE®**

- Estrutura química **semelhante**.¹¹
- **Elevada seletividade** para CDK 4 e 6.¹¹
- Associados a **mielossupressão**, principalmente neutropenia (reversível).¹²
- Ribociclib também está associado a outros efeitos adversos, nomeadamente, prolongamento do intervalo QT e toxicidade hepatobiliar (monitorização acrescida e ajuste de doses).¹²
- Administrados **1 vez por dia**, num **esquema com interrupção da dose** devido ao efeito citostático nos precursores de neutrófilos da medula óssea (administrados durante três semanas seguindo-se uma semana de pausa para recuperação da mielossupressão).^{12,10}
- **Maior tempo de semi-vida**.¹⁰
- Menor lipofilicidade.¹⁰
- **Capacidade limitada de atravessar a barreira hematoencefálica e o tecido mamário**, pois tratam-se de substratos da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e da glicoproteína P (P-gp).^{8,10}
- Baixa concentração plasmática (ligação moderada às proteínas plasmáticas) e alto volume de distribuição.⁸
- Palbociclib também é metabolizado hepaticamente pela enzima sulfotransferase SULT2A1.¹⁰

CDK 6
(Diferenciação e proliferação de precursores hematopoiéticos)

↓

Toxicidade hematológica¹²
(citopenias)

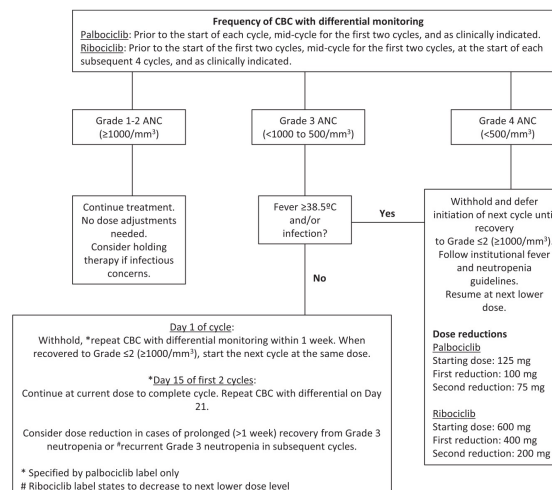
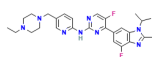


Figura 6: Tratamento da neutropenia associada à administração de palbociclib e ribociclib.¹²

Abemaciclib

Nome comercial: **Verzenio®**



- **Inibidor CDK 4/6 mais potente.**^{10,16}
- **Maior afinidade para CDK4** do que CDK6 (menor efeito na supressão da medula óssea, pelo que é possível a sua administração num esquema posológico contínuo que resulta numa diminuição da proliferação tumoral mais eficaz).^{10,16}
- Estruturalmente diferente do ribociclib e do palbociclib.¹¹
- Capacidade em inibir outras CDK, como por exemplo CDK 9.^{11,8}
- **Maior toxicidade gastrointestinal**, principalmente, diarreia.¹⁰
- **Menor toxicidade hematológica.**¹⁰
- A inibição de CDK 9 potencia a toxicidade intestinal.^{8,10}
- **Inibe a proliferação das células mesmo na ausência de pRb funcional** (inibição de outras CDK).^{8,16}
- Evidências demonstram que o abemaciclib inibe o ciclo celular na fase G2 e provoca regressão tumoral (morte celular).^{8,16}
- **Único que demonstrou benefícios clínicos em monoterapia** - aprovado pela FDA em monoterapia após progressão da doença com TE e quimioterapia.^{8,16}

CDK 4
(Desenvolvimento do
cancro da mama)



Toxicidade gastrointestinal¹²
Cansaço¹²

- Administrado **2 vezes por dia num esquema posológico contínuo** durante o ciclo.¹⁰
- **Limite máximo de absorção** → saturação.¹⁰
- **Maior tempo de semi-vida.**¹⁰
- **Elevada afinidade e ligação às proteínas plasmáticas.**⁸
- **Maior lipofilicidade** (maior penetração do tecido mamário e também da barreira hematoencefálica, aumentando a sua capacidade para inibir o crescimento tumoral e demonstrando o seu potencial para o tratamento de cancro e de metástases ao nível do cérebro).^{16,8,10}

Resultados significativos de eficácia e segurança:



Inibição da proliferação das células cancerígenas
e indução da senescência celular (estado G0)¹⁶
Alteração do metabolismo celular¹⁶
Apoptose (morte celular programada)¹⁶

05 Interações Medicamentosas – Inibidores CDK 4/6

Drug class	Agent	Treatment implications	Recommendation
Strong CYP3A inducers			
Antibiotics	All rifamycin class agents (e.g., rifampin, rifabutin, rifapentine)	Reduced exposure of palbociclib or ribociclib.	Avoid concomitant use and consider alternative therapy.
Anticonvulsants	Phenytoin, carbamazepine, barbiturates (e.g., phenobarbital)		
Other	Enzalutamide, St. John's Wort		
Strong CYP3A inhibitors			
Antibiotics	Clarithromycin, telithromycin	Increased exposure of palbociclib and ribociclib.	Avoid concomitant use and consider alternative therapy.
Antifungals	Itraconazole, ketoconazole, posaconazole, voriconazole	↑ Toxicidade Hematológica	Reduce palbociclib dose to 75 mg or ribociclib dose to 400 mg once daily if patients must be coadministered a strong CYP3A inhibitor. Reinitiate previous palbociclib dose after 3-5 half-lives or ribociclib dose after 5 half-lives of inhibitor after discontinuation.
Antiretrovirals, protease inhibitors	Atazanavir, darunavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, zalcitabine		
Other	Grapefruit or grapefruit juice, nefazodone		
Sensitive CYP3A substrates with a narrow therapeutic index	Midazolam, alfentanil, cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, everolimus, fentanyl, pimozide, quinidine, sirolimus and tacrolimus	May result in increased exposure of concomitant agent.	Monitor closely for signs of toxicity of concomitant agent. Dose of concomitant agent may need to be reduced.
For ribociclib only			
QT prolonging agents*			
Antiarthritics	Amiodarone, disopyramide, procainamide, quinidine, sotalol	QTc prolongation and related consequences.	Avoid coadministration with ribociclib
Other	Chloroquine, halofantrine, clarithromycin, haloperidol, methadone, moxifloxacin, bepridil, pimozide, ondansetron (IV)		

Figura 7: Interações medicamentosas associadas à administração dos inibidores CDK 4/6. Imagem adaptada de [12].

Cyclibtool

Plataforma desenvolvida em parceria com os três laboratórios. Avalia e fornece informações sobre as possíveis interações medicamentosas, de modo a obter um tratamento seguro e eficaz.



06

Nova Indicação terapêutica de Abemaciclib

- Geralmente, os pacientes com cancro da mama são diagnosticados precocemente, pelo que se associam elevadas taxas de sucesso e cura.¹⁷ Neste sentido, para o cancro da mama precoce HR+ e HER2- existe como opção **terapêutica padrão a terapia endócrina (TE) adjuvante com inibidores de aromatase e/ou antiestrogénios** que se revela eficaz na prevenção de recidivas e metástases nos anos seguintes.¹⁷
- No entanto, dependendo das características do cancro (**elevada capacidade proliferativa, surgimento de gânglios linfáticos axilares positivos ou tamanho e grau histológico do tumor**) existe uma parte da população com **predisposição fisiopatológica e com alto risco aparecimento de recidivas e metástases**, destacando a **necessidade da implementação de opções terapêuticas mais eficazes neste sentido**.¹⁷ Além disso, tal se justifica, também, devido ao aparecimento de **resistências primárias ou adquiridas à TE**.^{10,11}

Journal of Clinical Oncology®
An American Society of Clinical Oncology Journal

J Clin Oncol. 2020 Dec 1; 38(34): 3987-3998.
Published online 2020 Sep 20. doi: [10.1200/JCO.20.02514](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514)

PMCID: PMC7768339
PMID: [32954927](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32954927/)

Abemaciclib Combined With Endocrine Therapy for the Adjuvant Treatment of HR+, HER2-, Node-Positive, High-Risk, Early Breast Cancer (monarchE)

↓
global, open-label, randomized phase III trial

Abemaciclib

Cancro da mama HR+ e HER2- precoce com nódulos positivos e alto risco de recorrência (tratamento **adjuvante** em combinação com TE)¹⁷

Vantagens: ↑ sobrevida livre de doença invasiva (nos primeiros 2 anos):

- ✓ Previne recorrências precoces e o desenvolvimento metástases distantes (frequentemente associadas a resistências endócrinas primárias).¹⁷

Manteve o mesmo perfil de segurança relativamente ao descrito anteriormente no cancro da mama localmente avançado ou metastático.¹⁷

Ofício Circular e Relatório de Financiamento Público - INFARMED



Ofício Circular n.º 0040/2024

Terminado o processo de avaliação, pelo presente se informa da decisão de deferimento, proferida a **12-03-2024**, por Sua Excelência o Senhor Ministro da Saúde, para o tratamento adjuvante, em combinação com terapêutica endócrina, de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência*. Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina com um inibidor da aromatase deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH).

*Elevado risco de recorrência é definido através de características clínicas e patológicas: doentes com 4+ gânglios linfáticos axilares positivos ou um a três gânglios linfáticos axilares positivos e pelo menos um tumor com pelo menos 5 centímetros ou com grau histológico 3.

Verzenios (abemaciclib) | Relatório de avaliação de financiamento público disponível na Infomed - Deferimento

20 mar 2024

Para: Público em geral

O medicamento Verzenios (abemaciclib) obteve autorização para ser utilizado em meio hospitalar na indicação:

"Em combinação com terapêutica endócrina, para o tratamento adjuvante de doentes adultos com cancro da mama precoce com recetor hormonal (HR)-positivo, recetor do fator de crescimento epidérmico humano tipo 2 (HER2)-negativo, com gânglios positivos e com elevado risco de recorrência". Em mulheres pré- ou peri-menopáusicas, a terapêutica endócrina com um inibidor da aromatase deve ser combinada com um agonista da hormona de libertação da hormona luteinizante (LHRH)*

*Elevado risco de recorrência é definido através de características clínicas e patológicas: doentes com 4+ gânglios linfáticos axilares positivos ou um a três gânglios linfáticos axilares positivos e pelo menos um tumor com pelo menos 5 centímetros ou com grau histológico 3.

O relatório público desta avaliação está disponível na Infomed, na página do medicamento, bem como na página do Infarmed dedicada às decisões de financiamento.

07 Perspetivas Futuras

ABEMACICLIB

- Os resultados significativos no tratamento do cancro da mama localmente avançado ou metastático com o uso de inibidores CDK 4/6, principalmente com o abemaciclib e a sua recente eficácia numa perspetiva adjuvante no tratamento do cancro da mama precoce motiva a investigação da sua utilização também numa perspetiva neoadjuvante.¹⁰
- Atualmente, vários estudos sobre o uso de Abemaciclib, nomeadamente, no tratamento do cancro do pulmão de células não pequenas com mutação KRAS (altamente dependente de CDK 4) e no tratamento de metástases no cérebro e cânceros cerebrais como glioblastoma encontram-se em investigação devido às características farmacocinéticas e farmacodinâmicas únicas do Abemaciclib.¹⁶

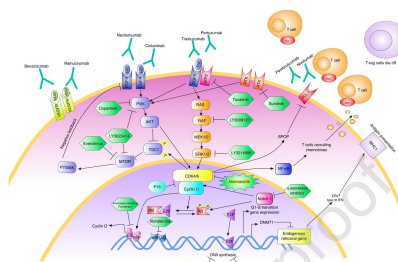


Figura 8: Possíveis combinações de vários fármacos utilizados em diversas patologias com os inibidores CDK 4 e 6.¹⁶

Front Oncol. 2020; 10: 578756.
Published online 2020 Oct 26. doi: 10.3389/fonc.2020.578756

PMCID: PMC7649422
PMID: 33184700

A Randomized Phase III Study of Abemaciclib Versus Erlotinib in Patients with Stage IV Non-small Cell Lung Cancer With a Detectable KRAS Mutation Who Failed Prior Platinum-Based Therapy: JUNIPER

Jonathan W. Goldman,^{1,*} Julien Maciense,² Fabrice Barlesi,³ Konstantin H. Dragnev,⁴ Marianna Koczywas,⁵ Tuncay Gökbel,⁶ Alexis B. Cortot,⁷ Nicolas Girard,⁸ Claas Wesseler,⁹ Helge Bischoff,¹⁰ Ernest Nadal,¹¹ Keunchil Park,¹² Shun Lu,¹³ Alvaro Taus,¹⁴ Manuel Cobo,¹⁵ Shawn T. Estrem,¹⁶ Sameera R. Wiyewardana,¹⁶ Kellie Turner,¹⁶ Gerard Joseph Oakley III,¹⁶ Karla C. Hurt,¹⁶ Alan Y. Chiano,¹⁶ Anwar M. Hossain,¹⁶ William J. John,¹⁶ and Luis Paz-Ares¹⁷

07 Perspetivas Futuras

RIBOCICLIB



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

f x in

Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer

Authors: Dennis Slamon, M.D., Ph.D., Oleg Lipatov, M.D., Zbigniew Nowecki, M.D., Nicholas McAndrew, M.D., Bozena Kukiela-Budny, M.D., Daniil Stroykovskiy, M.D., Ph.D., Denise A. Yardley, M.D., ⁺²³, and Gabriel Hortobagyi, M.D. [Author Info & Affiliations](#)

Published March 20, 2024 | N Engl J Med 2024;390:1080-1091
DOI: 10.1056/NEJMoa2305488 | VOL. 390 NO. 12

Therapeutic Advances in Medical Oncology

Ther Adv Med Oncol. 2023; 15: 17588359231178125.
Published online 2023 May 29. doi: 10.1177/17588359231178125

PMCID: PMC10233570
PMID: 37275963

Rationale and trial design of NATALEE: a Phase III trial of adjuvant ribociclib + endocrine therapy *versus* endocrine therapy alone in patients with HR+/HER2- early breast cancer

Obrigada!

08 Referências Bibliográficas

- [1]: Clusan, L., Ferrière, F., Flouriot, G., & Pakdel, F. (2023). A Basic Review on Estrogen Receptor Signaling Pathways in Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(7). <https://doi.org/10.3390/ijms24076834>
- [2]: World Health Organization. (2024). Breast Cancer | WHO. Retrieved March 25, 2024 <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>
- [3]: Wilkinson, L., & Gathani, T. (2022). Understanding breast cancer as a global health concern. *British Journal of Radiology*, 95(1130), 7–9. <https://doi.org/10.1259/bjr.20211033>
- [4]: Feng, Y., Spezia, M., Huang, S., Yuan, C., Zeng, Z., Zhang, L., Ji, X., Liu, W., Huang, B., Luo, W., Liu, B., Lei, Y., Du, S., Vuppalapati, A., Luu, H. H., Haydon, R. C., He, T. C., & Ren, G. (2018). Breast cancer development and progression: Risk factors, cancer stem cells, signaling pathways, genomics, and molecular pathogenesis. *Genes and Diseases*, 5(2), 77–106. <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2018.05.001>
- [5]: American Cancer Society. (2024). Types of Breast Cancer | ACS. Retrieved April 3, 2024, from <https://www.cancer.org/cancer/types/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>
- [6]: Firatligil-Yildirim, B., Yalcin-Ozuyal, O., & Nonappa, N. (2023). Recent advances in lab-on-a-chip systems for breast cancer metastasis research. *Nanoscale Advances*, 5(9), 2375–2393. <https://doi.org/10.1039/d2na00823h>
- [7]: Soliman, N. A., & Yussif, S. M. (2016). Ki-67 as a prognostic marker according to breast cancer molecular subtype. *Cancer Biology and Medicine*, 13(4), 496–504. <https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0066>
- [8]: Cejuela, M., Gil-Torralvo, A., Castilla, M. Á., Domínguez-Cejudo, M. Á., Falcón, A., Benavent, M., Molina-Pinelo, S., Ruiz-Borrego, M., & Salvador Bofill, J. (2023). Abemaciclib, Palbociclib, and Ribociclib in Real-World Data: A Direct Comparison of First-Line Treatment for Endocrine-Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(10). <https://doi.org/10.3390/ijms24108488>
- [9]: Li, Z., Wei, H., Li, S., Wu, P., & Mao, X. (2022). The Role of Progesterone Receptors in Breast Cancer. In *Drug Design, Development and Therapy* (Vol. 16, pp. 305–314). Dove Medical Press Ltd. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S336643>

08 Referências Bibliográficas

- [10]: Braal, C. L., Jongbloed, E. M., Wilting, S. M., Mathijssen, R. H. J., Koolen, S. L. W., & Jager, A. (2021). Inhibiting CDK4 / 6 in Breast Cancer with Palbociclib, Ribociclib, and Abemaciclib : Similarities and Differences. *Drugs*, 81(3), 317–331. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01461-2>
- [11]: Piezzo, M., Cocco, S., Caputo, R., Cianniello, D., Di Gioia, G., Di Lauro, V., Fusco, G., Martinelli, C., Nuzzo, F., Pensabene, M., & De Laurentiis, M. (2020). Targeting cell cycle in breast cancer: CDK4/6 inhibitors. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 21, Issue 18, pp. 1–23). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms21186479>
- [12]: Spring, L. M., Zangardi, M. L., Moy, B., & Bardia, A. (2017). Clinical Management of Potential Toxicities and Drug Interactions Related to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Breast Cancer: Practical Considerations and Recommendations. *The Oncologist*, 22(9), 1039–1048. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0142>
- [13]: Infarmed, I. P. *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - PALBOCICLIB*. Retrieved April 12, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180124139841/anx_139841_pt.pdf
- [14]: Infarmed, I. P. *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - RIBOCICLIB*. Retrieved April 12, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170822138469/anx_138469_pt.pdf
- [15]: Infarmed, I. P. *RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - ABEMACICLIB*. Retrieved April 12, 2024, from https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155426/anx_155426_pt.pdf
- [16]: Chong, Q., Kok, Z., Bui, N., Xiang, X., Wang, L., & Goh, B. (2020). A UNIQUE CDK4/6 INHIBITOR: CURRENT AND FUTURE THERAPEUTIC STRATEGIES OF ABEMACICLIB. *Pharmacological Research*, 104686. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104686>
- [17]: Johnston, S. R. D., Harbeck, N., Hegg, R., Toi, M., Martin, M., Shao, Z. M., Zhang, Q. Y., Rodriguez, J. L. M., Campone, M., Hamilton, E., Sohn, J., Guarneri, V., Okada, M., Boyle, F., Neven, P., Cortés, J., Huober, J., Wardley, A., Tolaney, S. M., ... Rastogi, P. (2020). Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *Journal of Clinical Oncology*, 38(34), 3987–3998. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02514>

FATORES DE RISCO

- > Histórico familiar/fatores genéticos
- > Sedentarismo
- > Gravidez
- > Obesidade
- > Idade avançada
- > Trombose venosa prévia
- > Hipertensão
- > Contracetivos orais (estrogênios)
- > Trauma das pernas
- > Uso de roupas apertadas
- > Períodos prolongados de pé/sentado
- > Sexo feminino

SINAIS E SINTOMAS

Classificação CEAP

DOENÇA VENOSA CRÔNICA

Classificação CEAP (Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological Classification) auxilia no diagnóstico e na escolha do plano de tratamento adequado.

OPÇÕES

Tratamento

Objetivos:

- Alívio dos sintomas.
- Melhoria da circulação sanguínea e retorno do sangue ao coração.
- Redução do refluxo venoso.

Estilo de vida saudável

Dispositivos de compressão venosa

A pressão externa aplicada sobre as veias superficiais ajuda o fluxo sanguíneo pelas veias profundas, promovendo o retorno do sangue venoso ao coração.

De acordo com a condição clínica é definido o grau de compressão a aplicar no tornozelo (15-20; 20-30; 30-40 ou >40 mmHg).

- Meias/ligaduras de compressão (+ utilizadas)
- Compressão pneumática intermitente
- Dispositivos de compressão venosa não elásticos

Géis refrescantes

Escleroterapia

Procedimento médico no qual se injetam substâncias esclerosantes, diretamente nas veias dilatadas, que provocam uma reação inflamatória, formação de tecido fibroso e obstrução das veias.

Remoção através de laser/radiofrequência Cirurgia

Niederhies, A.H. (2002) "Investigation of chronic venous insufficiency." Circulation, 105(2), pp. 126-161. Disponível em: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.105.2.126>.
 Patel, S.K., Swinnen, S.H. (2002) Venous insufficiency. StatPearls. Treasure Island (FL) StatPearls em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430975/>.
 Mendes, A. P. (2017) Doença venosa crônica: Alívio os sintomas e prevenir complicações. Ordem Dos Farmacêuticos. CIM 10, 7-10. <https://www.ordenfarmaceuticos.pt/pdf/publicacoes/publicacoes/doenca-venosa-cronica/>

Patel SK, Swinnen SH (2002) Venous insufficiency. StatPearls. Treasure Island (FL) Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430975/>.
 Mendes, A. P. (2017) Doença venosa crônica: Alívio os sintomas e prevenir complicações. Ordem Dos Farmacêuticos. CIM 10, 7-10. <https://www.ordenfarmaceuticos.pt/pdf/publicacoes/publicacoes/doenca-venosa-cronica/>

Mendes, A. P. (2017) Doença venosa crônica: Alívio os sintomas e prevenir complicações. Ordem Dos Farmacêuticos. CIM 10, 7-10. <https://www.ordenfarmaceuticos.pt/pdf/publicacoes/publicacoes/doenca-venosa-cronica/>

Anexo III: Resumo aprovado para apresentação em formato de poster científico no Congresso Nacional da Ordem dos Farmacêuticos, referente a um estudo observacional descritivo de prevalência, realizado na Farmácia Avenida, sobre a “Prevalência do consumo de fármacos anticolinérgicos em utentes institucionalizados e o seu uso concomitante com inibidores da acetilcolinesterase ”

Abstract

Título:

Prevalência do consumo de fármacos anticolinérgicos em utentes institucionalizados e o seu uso concomitante com inibidores da acetilcolinesterase.

Introdução:

O envelhecimento demográfico em Portugal tem vindo a aumentar, resultado do aumento da esperança média de vida.⁽¹⁾ Em consequência, o aumento de doenças crónicas e o uso excessivo de medicação devem ser uma preocupação dos profissionais de saúde.

De todos os fármacos prescritos em idosos, 20% a 50% são fármacos com propriedades anticolinérgicas (FAC).^{(2) (3)} Estes fármacos são antagonistas, geralmente reversíveis, dos recetores de acetilcolina (muscarínicos e/ou nicotínicos) que estão implicados num amplo número de patologias.⁽³⁾

No campo da geriatria, o uso de FAC está associado ao agravamento do prognóstico clínico dos utentes e ao aumento da morbilidade devido aos efeitos secundários que provocam: obstipação, retenção urinária, xerostomia, confusão, delírio e quedas.⁽⁴⁾ Além disso, os FAC são geralmente inadequados em pessoas idosas com demência.⁽⁵⁾

Os inibidores da acetilcolinesterase (IACE) são utilizados na abordagem terapêutica do doente com declínio cognitivo/demência.⁽⁶⁾ O tratamento simultâneo com IACE e FAC pode traduzir-se na redução do efeito terapêutico de cada classe, pelas suas ações farmacológicas opostas.^{(7) (8)}

Objetivos:

Avaliar a prevalência do consumo de FAC por períodos superiores a um mês em utentes institucionalizados em quatro estruturas residenciais para idosos, bem como a toma concomitante de FAC e IACE.

Metodologia:

Um estudo observacional descritivo de prevalência foi realizado a 362 utentes institucionalizados em quatro estruturas residenciais para idosos, de ambos os sexos, sendo a média de idades 81.7 anos.

Os dados foram exportados dos planos terapêuticos da preparação individualizada da medicação de cada utente para a base de dados EXCEL, o que nos permitiu fazer uma análise quantitativa do número de FAC e IACE por utente.

Resultados e conclusões:

O estudo incidiu numa amostra de 362 utentes, 84 do sexo masculino (23.2%) e 278 do sexo feminino (76.8%). A média de idades foi de 81.7 anos.

A análise permitiu-nos concluir que 28.5% dos utentes do estudo fazem pelo menos um FAC e 13,6% dos utentes estão a fazer dois ou mais. Adicionalmente, verificamos que 17.5% dos utentes que fazem pelo menos um FAC, tomam concomitantemente um IACE, nomeadamente rivastigmina, donepezilo ou galantamina.

Ao contrário do que está recomendado na literatura relativamente à utilização de FAC nesta população de doentes, o nosso estudo revelou que os FAC foram frequentemente prescritos. Uma proporção razoável destes utentes, faz concomitantemente IACE, o que pode reduzir os benefícios dos fármacos utilizados na abordagem terapêutica de demência e declínio cognitivo, bem como, agravar os efeitos secundários dos FAC, especialmente ao nível do sistema nervoso central.

Este estudo revela a necessidade da revisão da medicação em utentes idosos polimedicados, no sentido de eliminar FAC que não tragam benefício ao prognóstico clínico do utente ou causem possível confusão com sintomas de demência e declínio cognitivo.

Bibliografia

1. INE - Statistics Portugal. Projeções de População Residente em Portugal. www.ine.pt. [Online] 29 de 03 de 2017. [Citação: 10 de 06 de 2024.] https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=277695619&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt.
2. *Anticholinergic Medications in Community-Dwelling Older Veterans: Prevalence of Anticholinergic Symptoms, Symptom Burden, and Adverse Drug Events*. Ness, Jose, et al. s.l. : The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 2006.
3. *Anticholinergic Drug Burden in Older People's Brain – How well is it Measured?* Wyller, Hege Kersten and Torgeir Bruun. s.l. : Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 2014.
4. *American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults*. By the 2023 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. s.l. : Journal of the American Geriatrics Society, 2023.
5. *Potentially inappropriate prescriptions of anticholinergics drugs in Alzheimer's disease patients*. Luis Fernando Valladales-Restrepo, Marlene Duran-Lengua and Jorge Enrique Machado-Alba. s.l. : Japan Geriatrics Society, 2019.
6. Norma nº 053/2011 atualizada a 21/04/2023 Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas. [normas.dgs.min-saude](https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/12/27/abordagem-terapeutica-das-alteracoes-cognitivas/). [Online] 2023 de 04 de 21. [Citação: 2024 de 06 de 01.] <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/12/27/abordagem-terapeutica-das-alteracoes-cognitivas/>.
7. *Midlife anticholinergic drug use, risk of Alzheimer's disease, and brain atrophy in community-dwelling older adults*. Yi-Fang Chuang, Palchamy Elango, Christopher E. Gonzalez, Madhav Thambisetty. 471-479, s.l. : Alzheimer's & Dementia, 2017.
8. *Is Combining an Anticholinergic with a Cholinesterase Inhibitor a Good Strategy for High-Level CNS Cholinesterase Inhibition?* Moss, Donald E. 4, s.l. : Journal of Alzheimer's Disease, no. 4, 2019, Vols. 71 pp. 1099-1103.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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