



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Rita Alves Moreira

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Rita Alves Moreira

Unidade Local de Saúde de Santo António
4 de março de 2024 a 30 de abril de 2024

Farmácia Sousa Beirão
13 de maio de 2024 a 30 de setembro de 2024

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Luísa Álvares, Dra. Sara Madureira e Dra. Sofia
Fontes

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Sofia Malheiro

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, 23 de outubro de 2024

Ana Rita Alves Moreira

Resumo

O presente relatório detalha as atividades e temas desenvolvidos durante o meu estágio curricular no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O estágio foi realizado em farmácia hospitalar na Unidade Local de Saúde de Santo António e em farmácia comunitária na Farmácia Sousa Beirão.

Na primeira parte do relatório, para além de uma breve contextualização e descrição do cronograma do estágio curricular, estão apresentadas as várias atividades realizadas no contexto de farmácia hospitalar. Estas atividades incluem a pesquisa do mecanismo de ação do “Patisiran no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar”, o desenvolvimento de uma “Ficha informativa sobre o isatuximab” e a elaboração de uma tabela resumo sobre “Antiagregantes plaquetários”.

Do mesmo modo, o estágio em farmácia comunitária apresenta uma breve contextualização e explicação do cronograma seguido das atividades desenvolvidas nomeadamente referentes ao “Teste de intolerância à lactose”, à formação acerca de “Proteção solar em crianças” apresentada numa escola e aos diferentes tipos de “Contracetivos orais” na sequência de um atendimento.

Na segunda parte do relatório são desenvolvidos dois temas científicos que surgiram no contexto de farmácia comunitária. O primeiro tema denomina-se “Agomelatina no tratamento da depressão”, no qual está descrito o mecanismo de ação atípico deste antidepressivo e o envolvimento do ritmo circadiano na fisiopatologia da depressão, um distúrbio mental que afeta uma grande parte da população. O segundo tema é relativo aos “Análogos da vitamina D no tratamento da psoríase”. Este tema engloba um dos tipos de tratamento tópico mais utilizado na psoríase e o processo inflamatório patológico complexo associado a esta doença autoimune.

Agradecimentos

Chegada a reta final do meu percurso académico cheio de desafios, dificuldades e conquistas, quero agradecer a todos os que me ajudaram nesta jornada:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, que me proporcionou todo o conhecimento académico adquirido. Em particular ao meu orientador de estágio, Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos pela atenção e disponibilidade.

À equipa dos Serviços Farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Santo António pela oportunidade de estagiar num hospital de referência e me transmitirem a importância do Farmacêutico em ambiente hospitalar.

A toda a equipa da Farmácia Sousa Beirão por todo o apoio, carinho e amizade que me deram e por todo o conhecimento que me transmitiram. À Dr^a Marta pela oportunidade, à Dr^a Marlene pelos muitos empurrões, à Dr^a Sofia pela paciência, à Dr^a Mónica pelo companheirismo e à Dr^a Andresa pela boa disposição.

Às pessoas incríveis que conheci durante estes 5 anos que me ajudaram a completar esta etapa da minha vida. Em especial à Chica, obrigada pela tua amizade, é o maior tesouro que esta jornada me deu.

Ao meu pai, obrigada pela ajuda que me deste nestes últimos anos, significou muito para mim.

À Bininha, que nunca deixou de ser o meu grande apoio. Obrigada por sempre te preocupares comigo e estares sempre ao meu lado.

À minha mãe incrível, por todas as tuas lutas e sacrifícios. Rosarinho, devo-te tudo o que sou e espero dar-te sempre muito orgulho. Estou eternamente grata por me tornares na pessoa que sou hoje.

Ao Zé, por sempre acreditar em mim, mesmo quando não acreditei em mim mesma.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos.....	v
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos.....	viii
Lista de Abreviaturas, Siglas e Acrónimos	ix
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma e a sua explicação	2
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	4
Atividade 1. Patisiran no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar ..	4
Atividade 2. Ficha informativa sobre o isatuximab	6
Atividade 3. Antiagregantes plaquetários	8
Secção B – Farmácia Comunitária	10
1. Contextualização do estágio curricular	10
2. Cronograma e a sua explicação	11
3. Exemplo de atividades desenvolvidas	13
Atividade 1. Teste de intolerância à lactose.....	13
Atividade 2. Proteção solar em crianças.....	15
Atividade 3. Contracetivos orais	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento	19
Tema 1 – Agomelatina no tratamento da depressão	19
1. Introdução	19
2. Depressão	19
2.1. Fisiopatologia da depressão	20
2.1.1. Hipótese monoaminérgica	21
2.1.2. O papel do ritmo circadiano na depressão	22
3. Agomelatina	23
3.1. Farmacocinética.....	24
3.2. Mecanismo de ação.....	24
3.3. Efeitos secundários.....	26

3.4. Evidência científica	27
4. Conclusão	28
Tema 2 – Análogos da vitamina D no tratamento da psoríase.....	29
1. Introdução	29
2. Psoríase.....	30
2.1. Fisiopatologia da psoríase	31
2.1.1. Alterações histológicas	32
2.1.2. Patogénese	32
3. Análogos da vitamina D	34
3.1. Mecanismo de ação.....	35
3.2. Evidência científica	37
4. Conclusão	37
Conclusão global.....	39
Bibliografia.....	40
Anexos	45

Índice de Figuras

Figura 1. Estrutura química da melatonina e da agomelatina	24
Figura 2. Mecanismo da agomelatina associado ao bloqueio dos recetores 5-HT _{2C}	25
Figura 3. Manifestações clínicas da psoríase	30
Figura 4. Histologia de biópsia de pele não lesionada e lesionada na mesma ampliação, com coloração de hematoxilina e eosina	32
Figura 5. Esquema do processo patológico da psoríase	33

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.....	2
Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	11

Índice de Anexos

Anexo 1. Certificado de formação “ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)”	45
Anexo 2. Ficha informativa sobre o isatuximab	46
Anexo 3. Tabela sobre antiagregantes plaquetários	48
Anexo 4. Apresentação a crianças sobre proteção solar	50
Anexo 5. Apresentação da formação interna à equipa da Farmácia Sousa Beirão do tema de desenvolvimento “Agomelatina no tratamento da depressão”	56

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

5-HT – 5-hidroxitriptamina

ADP – Difosfato de adenosina

ApoE – Apolipoproteína E

BMAL1 – *Brain-muscle-arnt-like 1*

cAMP – 3'5' adenosina monofosfato cíclico

CFT – Comissão de Farmácia e Terapêutica

CICA – Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório

CLOCK – *Circadian locomotor output cycles kaput*

CMIN – Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso

COX-1 – Ciclooxygenase-1

DA – Dopamina

DIDDU – Unidade de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

EPIs – Equipamentos de proteção individuais

FSH – Hormona folículo-estimulante

GABA – Ácido gama-aminobutírico

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

IC – Intervalo de confiança

IFN – Interferão

IgG1 – Imunoglobulina G1

IL – Interleucina

LH – Hormona luteinizante

mDCs – Células dendríticas mieloides

mRNA – Ácido ribonucleico mensageiro

NE – Norepinefrina

PAF – Polineuropatia amiloidótica familiar

PASI – Índice de área e gravidade da psoríase

pDCs – Células dendríticas plasmocitóides

PEDF – Fator derivado do epitélio pigmentado

PGI2 – Prostaglandina I2

PIM – Preparação Individualizada da Medicação

RBP – *Retinol-binding protein*

RIG-I – *Retinoic acid-inducible gene I*

RISC – *RNA-induced silencing complex*

RR – *Risk ratio*

RXR- α – *retinoid X receptor- α*

siRNA – Ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência

SMD – *Standardized mean difference*

Th – Célula T auxiliar

TLR – *Toll-like receptors*

TNF- α – Fator de necrose tumoral

TTR – Transtirretina

TXA2 – Tromboxano A2

ULSSA – Unidade Local de Saúde de Santo António

UV – Radiação ultravioleta

VDR – Recetor da vitamina D

VDRE – *Vitamin D response elements*

VEGF – Fator de crescimento endotelial vascular

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular que realizei em farmácia hospitalar decorreu no corrente ano de 4 de março a 30 de abril nos serviços farmacêuticos da Unidade Local de Saúde de Santo António (ULSSA).

A ULSSA foi criada em novembro de 2023 através da integração do Centro Hospitalar Universitário de Santo António com o Agrupamento de Centros de Saúde do Grande Porto II - Gondomar e o Agrupamento de Centros Grande Porto V - Porto Ocidental (1). O centro hospitalar é composto por 4 polos físicos: Hospital Geral de Santo António – onde se inclui o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA), o Hospital Magalhães Lemos, o Centro Materno-Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN) e o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (2).

Os serviços farmacêuticos são responsáveis por todo o circuito dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos a nível hospitalar, ao longo do qual asseguram a qualidade e a segurança dos mesmos, e em que existe uma centralização do trabalho no doente. Com este objetivo, dividem-se em várias unidades: Unidade de Farmacotecnia, Unidade de Farmácia de Ambulatório, Unidade de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Ensaio Clínicos, Armazém de Produtos Farmacêuticos e Unidade de Farmácia Oncológica. Incluem-se ainda unidades satélite, entre elas a Unidade de Ambulatório de Doenças Infectocontagiosas localizada no CICA e a farmácia do CMIN e Magalhães Lemos. Os farmacêuticos integram ainda comissões técnicas, como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) e a Comissão de Ética, bem como a Unidade de Radiofarmácia localizada no serviço de Medicina Nuclear, um projeto piloto de Reconciliação Terapêutica do serviço de Cirurgia Vascular e a Farmacovigilância.

A equipa dos serviços farmacêuticos, sob a direção da Dra. Patrocínia Rocha, é composta por técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes técnicos, técnicos auxiliares de saúde e farmacêuticos - dos quais destaco a Dra. Luísa Álvares, a Dra. Sara Madureira e a Dra. Sofia Fontes, que foram as monitoras responsáveis pelo estágio.

2. Cronograma e sua explicação

Durante o estágio tive oportunidade de integrar cada uma das unidades acima referidas, segundo o cronograma representado na tabela 1.

Tabela 1. Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7 e 8
4 a 8 março	11 a 15 março	18 a 22 março	25 a 28 março	1 a 5 abril	8 a 12 abril	15 a 30 abril
Farmacotecnia	Farmácia Ambulatório	DIDDU	Armazém / Ensaios Clínicos	Farmácia Oncológica	Outras Unidades	Atividades/ Relatório

A Unidade de Farmacotecnia prepara medicamentos manipulados para colmatar lacunas terapêuticas não atendidas pela indústria farmacêutica, seja por inexistência ou rutura do medicamento, adaptação de dosagem ou necessidades específicas (3). Os medicamentos manipulados são preparados segundo fichas de preparação para garantir a reprodutibilidade, qualidade e segurança e submetidos a controlo de qualidade, ambos da responsabilidade dos farmacêuticos. Estão abrangidos medicamentos não estéreis, estéreis e nutrição parentérica, sendo os dois últimos preparados com técnica assética utilizando câmara de fluxo laminar em sala de classificação ISO 6 a pressão positiva e utilizando equipamentos de proteção individuais (EPIs) para assegurar a esterilidade das preparações e reduzir risco de infeções.

Na Unidade de Farmácia de Ambulatório tive oportunidade de observar e, sob supervisão, validar as prescrições e dispensar medicamentos em regime de ambulatório, presencialmente ou através do envio da terapêutica para o domicílio. Os medicamentos dispensados gratuitamente estão incluídos nos regimes excecionais de comparticipação (4), ou carecem de autorização do conselho executivo e da CFT para a sua dispensa. Nesta unidade existe uma maior proximidade entre o farmacêutico e o doente, proporcionando assim a possibilidade de monitorização da adesão à terapêutica e eficácia do tratamento.

Relativamente à DIDDU, os farmacêuticos são responsáveis pela validação das prescrições médicas de doentes em regime de internamento, verificando a conformidade da posologia, detetar a existência de problemas relacionados a medicamentos e interações medicamentosas e assegurar o cumprimento das deliberações da CFT e legislações em vigor. Os medicamentos são distribuídos aos vários serviços de internamento através de um regime de distribuição unitária para 24 horas. Adicionalmente, tomei conhecimento sobre a prescrição e dispensa de hemoderivados, bem como de estupefacientes e

psicotrópicos que requerem preenchimento dos respetivos formulários por necessitarem de um circuito próprio de dispensa para maior controlo e rastreabilidade.

Os farmacêuticos na Unidade de Ensaaios Clínicos, formados em boas práticas clínicas (anexo I) são responsáveis por todo o circuito do medicamento experimental em ambiente hospitalar, desde a receção até à dispensa. Este circuito é altamente protocolado, controlado e documentado, existindo entre os farmacêuticos e os monitores e promotores dos ensaios clínicos uma comunicação ativa.

O Armazém de Produtos Farmacêuticos é responsável pela seleção, aquisição, receção e armazenamento dos medicamentos e produtos farmacêuticos dispensados pelo hospital. A gestão de stock é otimizada pela implementação de metodologia Kaizen através do uso de KANBANS, que garantem uma maior eficácia na gestão dos recursos em termos de custo-benefício.

Na Unidade de Farmácia Oncológica, os farmacêuticos verificam a adaptabilidade do protocolo ao diagnóstico de doentes em regime de hospital de dia e internamento, a periodicidade dos tratamentos, instruções de preparação, posologia e modo de administração, condições de estabilidade, rotulagem, entre outros. A preparação de medicamentos citotóxicos exige condições de segurança específicas, incluindo uma câmara de fluxo laminar vertical, EPIs apropriados e salas de segurança biológica de classe II B2, com classificação ISO 7 e pressão negativa. Estas medidas garantem a esterilidade das preparações e a segurança do operador.

A farmácia do CMIN funciona de forma semelhante à DIDDU e à UFA, sendo específicas para as áreas de pediatria, ginecologia e obstetrícia. O projeto de Reconciliação Terapêutica consiste na reconciliação da medicação na admissão de novos doentes para internamento e no seguimento terapêutico dos doentes pós-cirurgia através de intervenções farmacêuticas e do diálogo com doentes, enfermeiros e médicos. No Ambulatório de Doenças Infectocontagiosas, efetua-se a validação e dispensa de medicamentos em regime de ambulatório e a doentes que estão integrados no Centro de Terapêutica Combinada, para tratamento e profilaxia de infeções específicas como o vírus da imunodeficiência humana, a hepatite A, a hepatite B e infeções oportunistas. Na Unidade de Radiofarmácia realiza-se a preparação e o controlo de qualidade de fármacos radioativos, compostos por um radioisótopo associado a um vetor, com aplicação em diagnóstico ou em terapêutica de determinadas patologias.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1. Patisiran no tratamento da polineuropatia amiloidótica familiar

Contextualização

A polineuropatia amiloidótica familiar (PAF) é uma doença autossômica dominante debilitante e potencialmente fatal causada por mutações no gene da transtirretina (TTR), que resultam na acumulação de proteínas amiloides mutadas tóxicas em vários tecidos (5).

A ULSSA aloca o Centro de Referência da PAF no norte de Portugal, algo que é mais relevante considerando que Portugal apresenta uma elevada prevalência desta doença comparativamente com os outros países do mundo e que o maior foco nacional se encontra na zona da Póvoa de Varzim/Vila do Conde (6, 7).

Quando estagiei na UF tive a oportunidade de observar o fracionamento e a preparação de Onpattro®, um dos medicamentos utilizados para o tratamento da PAF. Nesta atividade é detalhado o seu mecanismo de ação.

Desenvolvimento

A TTR é uma proteína plasmática produzida no fígado que está envolvida no transporte de tiroxina e vitamina A, através da RBP (*retinol-binding protein*) (8). Mutações no gene que codifica a TTR associadas à PAF, mais frequentemente a substituição de valina por metionina na posição 30 (mutação Val30Met), destabilizam a configuração tetramétrica desta proteína para monómeros amiloidogénicos tóxicos que se depositam em vários tecidos, sendo esta acumulação progressiva de proteínas fibrilares insolúveis responsável pelas manifestações clínicas associadas à PAF (5, 8, 9). Os estadios da doença são categorizados consoante a capacidade motora: 1 – marcha autónoma; 2 – necessidade de auxiliares de marcha; 3 – acamado ou deslocação em cadeira de rodas (9).

Onpattro® é um medicamento sujeito a receita médica de uso exclusivo hospitalar indicado para o tratamento de amiloidose hereditária mediada por TTR em doentes adultos com polineuropatia de estadio 1 ou 2 (10). É administrado por perfusão intravenosa de 0,3 mg/kg (até um máximo de 30 mg) uma vez a cada 3 semanas (10).

O patisiran, substância ativa do Onpattro®, é um ácido ribonucleico de cadeia dupla de pequena interferência (siRNA) ligeiramente modificado com 11 resíduos de 2'-metoxi e 4 resíduos de 2'-desoxitimidina para melhorar a estabilidade, aumentar a especificidade ao

alvo e evitar desencadear respostas imunitárias induzidas pela ligação a recetores TLR (*toll-like receptors*) e RIG-I (*retinoic acid-inducible gene I*) (8, 11, 12).

O patisiran é transportado para os hepatócitos através de um sistema de nanopartículas lipídicas constituído por: lípido catiónico ionizável (DLin-MC3-DMA), fosfolípido (diestearoilfosfatidilcolina), colesterol e lípido de polietilenoglicol (PEG2000-C-DMG) (8, 12). Quando é administrado na corrente sanguínea, o lípido de polietilenoglicol dissocia-se e ocorre opsonização de apolipoproteína E (ApoE), que interage com o colesterol presente na formulação lipossómica e dirige-a para o fígado (8). A formulação é reconhecida por recetores ApoE nos hepatócitos e entra nas células por endocitose (13). O endossoma tem um pH mais ácido que ioniza o lípido catiónico, que induz a rutura das membranas do endossoma e a subsequente libertação do patisiran para o citoplasma (8, 12).

No citoplasma, o siRNA é reconhecido pelo complexo enzimático RISC (*RNA-induced silencing complex*), que separa a dupla cadeia e descarta a cadeia sense que é degradada (8, 14). A cadeia antisense guia o complexo RISC à cadeia mRNA complementar, onde se liga por emparelhamento de bases nitrogenadas a uma sequência conservada geneticamente na região 3' não traduzida do mRNA de todas as TTR mutantes e do tipo selvagem (8, 10, 14). Esta ligação induz a ativação da proteína catalítica *Argonaute slicer protein 2* do complexo RISC, que cliva o mRNA e leva à inibição da síntese de TTR, diminuindo a quantidade de TTR na circulação e o depósito destas proteínas nos tecidos (8, 14). Através deste processo, uma molécula de patisiran consegue clivar múltiplos mRNAs (ácido ribonucleico mensageiro) de TTR (13, 14).

Conclusão

O patisiran permitiu colmatar lacunas terapêuticas no tratamento da PAF e a melhoria do prognóstico de muitos doentes, principalmente os não elegíveis para transplante hepático e para os quais as outras terapêuticas farmacológicas disponíveis não foram eficazes.

O estudo do mecanismo de ação deste fármaco é relevante, pois, como primeiro fármaco siRNA, pode ser utilizado como protótipo para desenvolvimento de novas terapias direcionadas.

Atividade 2. Ficha informativa sobre o isatuximab

Contextualização

O mieloma múltiplo consiste numa neoplasia hematológica maligna caracterizada pela proliferação anormal de células plasmáticas na medula óssea e pelo aumento da produção e secreção de anticorpos anómalos ou fragmentos dos mesmos (proteína M) (15). Este cancro está associado a uma elevada mortalidade e morbilidade, especialmente em caso de recidiva ou quando é refratário a agentes imunomoduladores com o grupo imida e inibidores de proteases (15). O desenvolvimento de anticorpos monoclonais com atividade anti-CD38 (daratumumab e isatuximab) tem demonstrado significativas melhorias no prognóstico desta doença (15, 16).

No período em que integrei a UFO, foi introduzido no armamentário terapêutico da ULSSA o isatuximab. Neste contexto, foi-me sugerido realizar uma ficha informativa para consulta rápida sobre este medicamento, de modo a facilitar a validação, preparação e dispensa do mesmo.

Desenvolvimento

O isatuximab é um anticorpo monoclonal citolítico derivado de IgG1 (imunoglobulina G1), que se liga à glicoproteína CD38, uma glicoproteína transmembranar, altamente expressa em células de mieloma múltiplo e relacionada com mecanismos de sobrevivência e proliferação celulares (16).

Exerce a atividade anti-CD38 de acordo com vários mecanismos de ação, incluindo: A apoptose das células cancerígenas através de mecanismos dependentes do fragmento cristalizável do anticorpo ou região Fc como a citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos, a fagocitose celular dependente de anticorpos e a citotoxicidade dependente do complemento (15, 16). Além disso, pode desencadear morte celular não apoptótica mediada por lisossomas (15, 16). Através de antagonismo alostérico, o isatuximab inibe a atividade ectoenzimática do CD38, o que diminui a quantidade de adenosina disponível e previne o desenvolvimento de um microambiente imunossupressor (15, 16). Foi também descrita uma resposta imunitária adaptativa de células T contra recetores CD38 e antígenos associados ao mieloma múltiplo (15, 17).

Este medicamento é comercializado com o nome SARCLISA® e está disponível na forma farmacêutica de concentrado para solução para perfusão, na dosagem de 20 mg/mL e em duas apresentações: frasco para injetáveis de 5 mL ou 25 mL (17).

Com base no conteúdo disponível no resumo das características do medicamento do concentrado para solução para perfusão SARCLISA® foi realizada a ficha informativa que pode ser consultada no anexo II. Este documento contém, de forma resumida, as indicações terapêuticas, a posologia, o modo de preparação, administração e conservação e a estabilidade da solução após a diluição, com o objetivo de permitir uma consulta eficiente da informação relevante para a atividade farmacêutica.

Conclusão

As terapias anticancerígenas estão em desenvolvimento contínuo, tendo em consideração que novos medicamentos são aprovados todos os anos para o tratamento dos vários tipos de neoplasias (13 novos fármacos foram aprovados pela FDA em 2023) e novas classes terapêuticas são descobertas (18).

Assim, os farmacêuticos devem estar em constante atualização e aprendizagem sobre os novos tratamentos oncológicos disponíveis, para de melhor forma desempenhar a prática farmacêutica.

Atividade 3. Antiagregantes plaquetários

Contextualização

O projeto piloto que está a decorrer no serviço de Cirurgia Vascular da ULSSA tem como objetivo assegurar a reconciliação da medicação nos pontos vulneráveis da transição de cuidados, nomeadamente na admissão de doentes para internamento, e o aumento da literacia em saúde dos doentes e/ou dos seus cuidadores (19). Uma grande percentagem dos doentes com patologias vasculares realiza ou inicia terapia com antiagregantes plaquetários.

Perante isto, tornou-se útil a realização de uma tabela que refira os aspetos principais dos antiagregantes plaquetários, com destaque para os seus mecanismos de ação, a fim de simplificar a reconciliação terapêutica destes medicamentos.

Desenvolvimento

Os antiagregantes plaquetários são importantes agentes antitrombóticos que, ao atuarem nos mecanismos de ativação e agregação plaquetária, previnem o processo aterosclerótico e são, na sua maioria, prescritos para tratamento e prevenção de patologias aterotrombóticas, incluindo síndrome coronária aguda, doença coronária arterial estável, doença arterial periférica, acidente vascular cerebral isquémico e ataque isquémico transitório (20, 21). A terapia combinada com anticoagulantes, que exercem o seu efeito em fatores da cascata de coagulação e são recomendados em situações de tromboembolismo venoso e fibrilação auricular, é considerada em situações de elevado risco trombótico (21, 22). No entanto, é importante ter em consideração que a associação de medicamentos antitrombóticos aumenta o risco de hemorragia (21).

O processo de ativação e agregação plaquetária é mediado por múltiplas vias de sinalização interligadas entre si. Este processo é inibido pelos antiagregantes plaquetários através da atuação em alvos estratégicos: (i) A prostaglandina H₂, derivada do ácido araquidónico, é o precursor de tromboxano A₂ (TXA₂), que induz a agregação plaquetária e vasoconstrição, e de prostaciclina (prostaglandina I₂ ou PGI₂), que inibe a agregação plaquetária e induz vasodilatação (23). Inibidores da ciclooxigenase-1 (COX-1) possuem efeito antitrombótico pela inibição da biossíntese de TXA₂, sem inibição clinicamente relevante da PGI₂ que é maioritariamente sintetizada nas células endoteliais dos vasos sanguíneos, que ao contrário dos trombócitos são células nucleadas que conseguem repor

os valores enzimáticos (24). (ii) Prostaglandinas, análogos das mesmas e agonistas dos seus recetores, além de exercerem atividade vasodilatadora e anti-inflamatória, estimulam a adenilato ciclase, aumentando os níveis intracelulares de 3'5' adenosina monofosfato cíclico (cAMP), que reduzem o influxo de cálcio citoplasmático e, assim, promovem a inibição da agregação plaquetária (25, 26). (iii) Os níveis de cAMP também podem ser aumentados através da inibição da sua degradação pelas fosfodiesterases ou através da inibição da recaptção de adenosina, estimulando a adenilato ciclase (22, 23). (iv) A ligação do difosfato de adenosina (ADP) ao receptor P2Y₁₂, assim como a ligação do TXA₂ ao seu recetor plaquetário, inibem a adenilato ciclase (22). Os antagonistas dos recetores P2Y₁₂ dividem-se em dois grupos: as tienopiridinas que, após ativação metabólica por enzimas citocromo P450, inibem irreversivelmente estes recetores e as não-tienopiridinas que são antagonistas reversíveis diretos que apresentam menor duração de ação e, portanto, menor risco de hemorragia (22, 24, 27). (v) A última etapa da agregação plaquetária pode ser inibida através do bloqueio da ligação do fibrinogénio, do fator de von Willebrand e de outros ligandos de adesão aos recetores da glicoproteína IIb/IIIa (22).

Os fármacos desta classe diferem entre si nas várias propriedades farmacológicas e clínicas. Na tabela, que pode ser consultada no anexo III, foram incluídos os fármacos listados na base de dados de medicamentos de uso humano do INFARMED pertencentes à classificação farmacoterapêutica “4.3.1.3 - Antiagregantes plaquetários” titulares de Autorização de Introdução no Mercado e sistematizado para consulta o seu mecanismo de ação, dosagens, vias de administração e posologia recomendada.

Conclusão

Os antiagregantes plaquetários têm grande impacto no contexto da cirurgia vascular, pois as patologias decorrentes de coágulos sanguíneos, para além de serem a maior causa de mortalidade a nível mundial, estão também associados a uma elevada morbilidade (28). O conhecimento dos vários medicamentos desta classe permite aos farmacêuticos auxiliar doentes, cuidadores e outros profissionais de saúde na sua utilização.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Sousa Beirão desde o dia 13 de maio até ao dia 30 de setembro.

A farmácia está localizada no centro da cidade da Maia, numa zona residencial. Apesar de não ser uma farmácia de passagem, conta com muitos clientes habituais e fidelizados de diversas faixas etárias, incluindo crianças e idosos polimedicados, que valorizam a proximidade ao local de residência, acessibilidade a locais de estacionamento e proximidade a clínicas de medicina dentária, fisioterapia, podologia e veterinária.

O horário de funcionamento habitual é de segunda a sexta-feira das 8:30 às 21:00 e sábados das 8:30 às 13:00 e, numa periodicidade de 29 dias, em rotatividade com as 29 farmácias do concelho da Maia, encontra-se aberta 24 horas como farmácia de serviço.

A Farmácia Sousa Beirão dispõe de diversos serviços, nomeadamente a determinação de colesterol e glicémia, a medição da pressão arterial, do peso e da altura, a administração de vacinas e medicamentos injetáveis, a realização de testes de determinação qualitativa de vitamina D e de ferro e testes de diagnóstico de infeções de trato urinário, intolerância à lactose e ao glúten e teste de gravidez. Adicionalmente, são disponibilizados diagnósticos de pele e cabelo, consultas de nutrição pela nutricionista Sara Silva e serviço de Preparação Individualizada da Medicação (PIM) que se destina a doentes polimedicados e tem como objetivo a administração correta de medicação habitual e promover a adesão à terapêutica. Esta farmácia é também ponto de recolha de resíduos de embalagens e medicamentos associado ao programa VALORMED®.

No decurso deste estágio fui acolhida e orientada por toda a equipa construída por 1 técnica de farmácia e 7 Farmacêuticas, das quais destaco a diretora técnica Dr^a Maria Leonor Nunes, a farmacêutica substituta Dr^a Marta Oliveira e a monitora do meu estágio Dr^a Sofia Malheiro.

2. Cronograma e sua explicação

Na tabela 2 está representada a planificação das atividades realizadas durante o estágio curricular em farmácia comunitária.

Tabela 2. Cronograma de atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividades	Maio	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Receção e validação de encomendas	✓	✓	✓	✓	✓
Armazenamento de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde	✓	✓	✓	✓	✓
Controlo de prazos de validade	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de stock e reposição de lineares	✓	✓	✓	✓	✓
Gestão de reservas	✓	✓	✓	✓	✓
Verificação do Receituário		✓	✓	✓	✓
Medição de parâmetros antropométricos e bioquímicos	✓	✓	✓	✓	✓
Auxílio na preparação individualizada da medicação	✓	✓	✓	✓	✓
Observação / Atendimento com supervisão	✓	✓			
Atendimento autónomo		✓	✓	✓	✓
Formações		✓	✓		
Testes de intolerância à lactose			✓		
Formação sobre proteção solar em escola primária			✓		

Iniciei o estágio pela realização de tarefas associadas ao *backoffice*, que incluem a receção e validação de encomendas, armazenamento de medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, controlo de validade e gestão de stock e reservas. Desta forma, tive oportunidade de me familiarizar com os softwares utilizados e com os medicamentos disponíveis na farmácia, as suas localizações e associar substâncias ativas a nomes comerciais. A farmácia integra ainda uma filosofia Kaizen que promove a melhoria contínua através da otimização dos recursos e redução de desperdícios.

Ao longo do estágio tive a possibilidade de observar e auxiliar na preparação dos PIMs dos utentes que requisitam este serviço semanalmente ou mensalmente e de acompanhar alterações nas terapêuticas.

A medição de parâmetros antropométricos e bioquímicos, entre os quais o peso, a altura, a glicemia, o colesterol total e a pressão arterial permitiram estabelecer um diálogo

com o utente de modo a recolher informação relevante, nomeadamente medicações habituais e estilo de vida e, mediante o resultado das medições, não só avaliar a adesão à terapêutica em causa como também fornecer medidas não farmacológicas ou recomendar consulta médica.

Simultaneamente, iniciei a observação e atendimento com supervisão. Neste período, compreendi o funcionamento e os critérios de dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica, não sujeitos a receita médica, dispositivos médicos e outros produtos de saúde, assim como a verificação e processamento de receitas manuais e eletrónicas e os diferentes regimes de comparticipação e planos de saúde. Ainda tomei conhecimento dos procedimentos de dispensa de estupefacientes e de psicotrópicos segundo a respetiva legislação.

Posteriormente, principiei o atendimento autónomo onde pude testar o conhecimento adquirido e continuar a desenvolver competências no aconselhamento farmacêutico com o auxílio da equipa de farmacêuticas sempre que necessário. Na sequência da verificação do receituário observei, em regime pós-laboral, o fecho do receituário que engloba o envio das faturas para os organismos de comparticipação correspondentes.

Com o intuito de alargar conhecimentos na área da dermocosmética, participei em formações de marcas de dermocosmética frequentemente comercializados em contexto de farmácia comunitária e aconselhados por dermatologistas.

No dia 3 de julho foi dinamizado, um dia dedicado à realização de testes de intolerância à lactose durante o qual realizei testes a vários utentes que apresentavam sintomas que podem ser sugestivos de intolerância à lactose e, posteriormente ao resultado do teste, efetuei o respetivo aconselhamento farmacêutico.

Surgiu também a oportunidade de desenvolver e participar numa ação de promoção de saúde sobre proteção solar aos alunos da Escola EB1/JI, pertencente ao Agrupamento de Escolas Gonçalo Mendes da Maia.

3. Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1. Teste de intolerância à lactose

Contextualização

A intolerância à lactose é caracterizada pela presença de sintomas, tais como dor e distensão abdominal, flatulência, náusea e diarreia, provocados pela má absorção da lactose causada por uma ausência ou redução da atividade da lactase ou por diminuição da síntese desta enzima (29, 30).

Existem diversos testes de diagnóstico de intolerância à lactose como por exemplo o teste respiratório de hidrogênio, teste genético e teste de tolerância à lactose com sangue venoso ou capilar (30, 31). Durante o estágio tive a oportunidade de conhecer o procedimento e de realizar testes de tolerância à lactose com medição capilar que são disponibilizados em farmácias comunitárias dado a simplicidade e baixo custo associado ao procedimento.

Desenvolvimento

A lactase é uma enzima expressa pelos enterócitos do intestino delgado, principalmente no jejuno, que catalisa a hidrólise da lactose em monossacarídeos, glucose e galactose que são absorvidos para o sangue pelos enterócitos (29, 32). Quando este processo não ocorre, a lactose é fermentada por bactérias intestinais que no processo de respiração anaeróbia libertam gases (CO_2 , CH_4 , H_2) e ácidos gordos de cadeia curta que atraem osmoticamente moléculas de água para o lúmen intestinal, levando ao desenvolvimento dos sintomas associados à intolerância à lactose (29, 32). A intensidade dos sintomas depende da dose de lactose ingerida, da quantidade de lactase disponível, da motilidade intestinal e da microbiota intestinal (29, 30).

O teste de tolerância à lactose baseia-se no aumento da glicemia após a ingestão em jejum de uma solução rica em lactose. Esse aumento é um indicativo da metabolização e absorção da lactose; portanto, a ausência de elevação da glucose no sangue é associada à intolerância à lactose (29, 32).

O teste foi realizado segundo as *guidelines* fornecidas pela empresa farmacêutica que forneceu o material necessário. O procedimento inicia com a medição da glicemia capilar basal. Em seguida, administra-se 150 ml de uma solução contendo 25 g de lactose. São realizadas 2 medições adicionais de glicemia, 10 e 20 minutos após a ingestão da

solução. O *cut-off* é um aumento de 20 mg/dl ou 1.11 mmol/L em relação ao valor basal de glucose. A realização do teste foi exclusiva a maiores de 18 anos que apresentavam sintomas sugestivos de intolerância à lactose. Os critérios de exclusão incluíram doenças gastrointestinais previamente diagnosticadas como síndrome do intestino irritável, doença celíaca e cirurgia gastroenterológica. Além disso, o teste requer jejum de no mínimo 2 horas.

Este método de diagnóstico, além de ser de baixo custo, pode ser realizado com sangue capilar, o que evita o desconforto associado à obtenção de várias amostras de sangue venoso e pode ser utilizado independentemente da capacidade da flora intestinal de produzir hidrogénio. No entanto, pode causar sintomas gastrointestinais indesejáveis em casos de intolerância à lactose, devido à dose de lactose administrada. O método tem também baixa especificidade e sensibilidade, pois depende do tempo de esvaziamento gástrico e do metabolismo da glucose, que variam de pessoa para pessoa, e também da presença de diabetes mellitus, já que, em indivíduos com diabetes, a elevação da glucose pode ocorrer mesmo em casos de intolerância (29).

Conclusão

Considerando as vantagens e desvantagens referidas, o teste de tolerância à lactose é um método diagnóstico muito utilizado, especialmente em farmácias comunitárias que o tornam ainda mais acessível à população.

Atividade 2. Proteção solar em crianças

Contextualização

Apesar de providenciar benefícios à saúde como a mediação da síntese de vitamina D, a exposição à radiação solar está também associada a eritemas, imunossupressão, envelhecimento, fotodermatose, queratoses actínicas e carcinogénese (33-35). A pele das crianças é mais vulnerável aos danos provocados pela exposição solar que podem também ter repercussões na vida adulta (33, 34).

Assim, a divulgação dos perigos da exposição solar e a promoção de medidas de proteção solar desde a infância é muito relevante para a prevenção de doenças de pele. Neste contexto, dinamizei, em colaboração com a equipa da Farmácia Sousa Beirão, uma sessão formativa sobre proteção solar que foi apresentada aos alunos do primeiro ciclo e pré-escolar.

Desenvolvimento

A radiação ultravioleta (UV) emitida pelo sol é composta por radiação UVA (315-400 nm), UVB (280-315 nm) e UVC (100-280 nm), no entanto, como a camada de ozono absorve a radiação UVC, o risco de exposição solar é limitado à radiação UVA (90%-95%) e UVB (5%-10%) (33, 35). A radiação UVB é maioritariamente absorvida pela epiderme, enquanto que a radiação UVA consegue penetrar facilmente a derme, além de não ser filtrada por vidro e estar presente independentemente da altitude ou da condição atmosférica (33). Estas radiações induzem processos inflamatórios, apoptóticos e imunomoduladores que aumentam significativamente o risco de carcinogénese (33-35).

Na infância, principalmente antes dos 2 anos de idade, a pele exibe características anatómicas e funcionais que a tornam mais suscetível a danos provocados pela radiação ultravioleta, como a menor espessura do estrato córneo, maior rapidez da renovação celular e a presença de uma junção epidermodérmica reduzida, o que resulta numa menor proteção das células estaminais epidérmicas interfoliculares localizadas na derme (34, 36).

A evidencia científica que existe não só indica que a exposição solar na infância aumenta o risco do desenvolvimento de carcinomas na pele na idade adulta, como também associa a redução do risco com a utilização regular de proteção solar (33, 36).

No anexo 4 pode ser consultado o documento de suporte à apresentação, onde foram salientadas as boas praticas de proteção solar de forma interativa baseada em perguntas e respostas de forma a avaliar o conhecimento já adquirido e corrigir más informações. Os conteúdos abordados incluíram a aplicação adequada de protetor solar para garantir o seu efeito, a utilização de chapéu, óculos de sol e roupa e o incentivo da procura de sombra especialmente quando os raios solares estão mais fortes, bem como a importância da hidratação e da proteção mesmo em dias nublados.

Conclusão

O farmacêutico comunitário tem um papel muito importante na educação e promoção da saúde da população. A proteção solar é um dos temas relevantes neste sentido, especialmente nas crianças onde há a possibilidade de fomentar a prevenção dos riscos associados à exposição solar.

Atividade 3. Contraceptivos orais

Contextualização

Os contraceptivos orais, também designados de pilulas, marcaram um dos avanços mais significativos na história da saúde reprodutiva e dos direitos das mulheres, sendo amplamente utilizados como método anticoncepcional eficaz, seguro e reversível (37, 38). Além de prevenir a gravidez, oferecem benefícios adicionais em condições relacionadas com o ciclo menstrual como dismenorrea, irregularidade menstrual, enxaquecas e acne hormonal, bem como alívio de sintomas associados a endometriose e miomas uterinos e redução do risco de cancro do endométrio e do ovário (39).

Existem contraceptivos orais combinados, que contêm derivados sintéticos das hormonas sexuais estrogénio e progesterona, e contraceptivos orais constituídos exclusivamente por progestagénios.

No decorrer de um atendimento, no qual a utente me informou que, segundo indicação médica, iria substituir uma terapia de contraceção oral combinada por uma contendo apenas progestagénio, a utente questionou sobre as diferenças de posologia e efeitos secundários entre estes tipos de pílulas. Esta questão solicitou uma breve pesquisa, que posteriormente aprofundi para a presente atividade.

Desenvolvimento

A hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), produzida pelo hipotálamo, estimula a libertação da hormona folículo-estimulante (FSH) e da hormona luteinizante (LH) pela hipófise. A FSH estimula o crescimento dos folículos e a libertação de estrogénio que ativa um *feedback* positivo que aumenta a libertação de LH, este induz a ovulação e o desenvolvimento do corpo lúteo que liberta progesterona. O aumento de estrogénio e progesterona sinaliza o hipotálamo para cessar a cascata hormonal e deste modo ocorre a deterioração do corpo lúteo e a redução da produção de estrogénio e progesterona (40).

Os progestagénios são os principais responsáveis pela ação anticoncepcional dos contraceptivos orais através da indução de *feedback* negativo no hipotálamo que impede o desenvolvimento dos folículos e, conseqüentemente, a ovulação (39). Outros efeitos contraceptivos atribuíveis à exposição aos progestagénios incluem a atrofia endometrial, o espessamento do muco cervical e a diminuição da motilidade tubária (38). Os estrogénios

potenciam o *feedback* negativo na inibição do desenvolvimento folicular e minimizam hemorragias através da estabilização do endométrio (38, 39).

A posologia da contraceção oral combinada consiste habitualmente na toma diária durante 21 dias consecutivos, aproximadamente sempre à mesma hora, seguida de um intervalo de 7 dias durante o qual ocorre normalmente uma hemorragia de privação. Conferem benefícios na regularização do ciclo menstrual, contudo estão associados a um risco aumentado de acontecimentos trombóticos e tromboembólicos arteriais e venosos que apresenta uma correlação positiva com a concentração de estrogénios (37, 39). Além dos efeitos secundários comuns aos dois tipos de contraceptivos, que incluem náuseas, cefaleias, alterações de humor, diminuição da libido, acne e aumento de peso, estão relacionados com uma maior incidência de enxaquecas menstruais recorrentes principalmente na presença de etinilestradiol (37, 39).

Os contraceptivos orais com apenas progestagénios são administrados com periodicidade de 24 horas de forma contínua, ou seja, sem intervalos entre blisters. São indicados em vez dos combinados principalmente em mulheres lactantes, com endometriose, enxaquecas menstruais e elevado risco cardiovascular (37). O efeito secundário mais recorrente são hemorragias irregulares, principalmente com a administração de desogestrel, contudo este progestagénio é o único cuja eficácia na supressão da ovulação é idêntica à dos contraceptivos orais combinados (37).

Conclusão

Ambos contraceptivos orais representam uma ferramenta valiosa na gestão da saúde reprodutiva feminina. Os contraceptivos orais combinados, apesar de mais utilizados, podem não ser adequados em algumas mulheres devido a riscos para a saúde ou aos efeitos adversos relacionados com os estrogénios. O aconselhamento dos farmacêuticos como profissionais de saúde relativamente às posologias e efeitos secundários de cada um é muito importante para a sua eficácia e adesão.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Agomelatina no tratamento da depressão

1. Introdução

A depressão é um distúrbio mental com efeitos adversos na saúde física, nos relacionamentos interpessoais, no funcionamento cognitivo e diminuição da qualidade de vida e aumento da mortalidade. Afeta aproximadamente 3,8% da população mundial, ou seja, mais de 280 milhões de pessoas e a sua prevalência tem aumentado ao longo dos anos (41, 42). De acordo com os dados do gabinete de estatísticas da União Europeia (Eurostat), em 2019, Portugal era o país europeu com maior percentagem de pessoas com depressão crónica (43). Consequentemente, a depressão é uma doença psiquiátrica com relevância atual e geográfica.

Estudos epidemiológicos sugerem que a depressão é um fator de risco para o desenvolvimento de outras patologias, como doenças cardiovasculares, diabetes mellitus, doenças respiratórias crónicas, doenças autoimunes, dor crónica e outras doenças psiquiátricas, assim como piora o seu prognóstico (44, 45).

Apesar da disponibilidade de vários medicamentos antidepressivos e terapias não farmacológicas, muitos doentes não respondem aos tratamentos ou apresentam sintomas residuais. Os antidepressivos estão também associados a efeitos secundários que podem ser intoleráveis e levam à descontinuação do tratamento farmacológico (46-48).

A elevada procura de medicação antidepressiva e reguladora do sono que observei durante o estágio curricular foi a razão da escolha deste tema que foi apresentado à equipa da Farmácia Sousa Beirão (anexo 5).

2. Depressão

O transtorno depressivo major (ou depressão) não é uma doença homogénea, mas um fenómeno complexo, com muitos subtipos e mais do que uma etiologia. A heterogeneidade clínica da depressão limita a exatidão do diagnóstico especialmente na presença de outras patologias que possam ter semelhança de sintomas característicos (49).

O DSM-5 (manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais 5.^a edição) descreve a depressão através de alterações de humor, cognitivas e físicas durante episódios de no mínimo 2 semanas em que pelo menos 5 dos seguintes sintomas devem estar presentes: perda ou aumento de peso significativo, cansaço, sentimentos de inutilidade e culpa, dificuldade de concentração, agitação ou atraso psicomotor, perturbações do sono (insónia ou hipersónia), pensamentos suicidas recorrentes e, obrigatoriamente, humor deprimido e anedonia (perda da capacidade de sentir interesse ou prazer) (49, 50).

2.1. Fisiopatologia da depressão

A etiologia e fisiopatologia da depressão apesar de alvo de diversas investigações não são completamente conhecidas. Contudo, existem diversas hipóteses que, apesar de não explicarem a depressão na sua totalidade, são boas ferramentas no processo de compreender os mecanismos causais subjacentes e no desenvolvimento de terapias farmacológicas para o seu tratamento (42, 49).

A complexidade atribuída à etiologia e fisiopatologia da depressão deriva das interações complexas que ocorrem entre fatores genéticos, sociais e ambientais. Apesar dos mecanismos subjacentes não estarem esclarecidos existe evidência que sugere uma componente hereditária na probabilidade de desenvolvimento da depressão, assim como eventos traumáticos durante a vida são conhecidos por provocar o aparecimento desta doença (42, 49). Os acontecimentos de vida que precedem a depressão podem incluir a morte de um ente querido, o divórcio e a separação conjugal, a perda de emprego, o isolamento social, a violação, maus-tratos infantis, guerra e acidentes graves. Para além de auxiliarem a origem da depressão, estes eventos podem limitar a eficácia das terapias e aumentar a probabilidade de recidiva (44).

Os mecanismos atualmente conhecidos que visam explicar a fisiopatologia da depressão incluem: a hiperatividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, o aumento de mediadores inflamatórios e stress oxidativo, redução de neurotrofinas e da neurogénese, o envolvimento dos neurotransmissores glutamato e ácido gama-aminobutírico (GABA), assim como a hipótese monoaminérgica, que será elaborada seguidamente (42, 44, 49). Irá ser também abordado o envolvimento da desregulação do ritmo circadiano na depressão.

2.1.1. Hipótese monoaminérgica

Os neurotransmissores monoaminérgicos mais prevalentes incluem a serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT), a dopamina e a norepinefrina ou noradrenalina. Estes neurotransmissores atuam no sistema nervoso central onde regulam vários processos cognitivos como a memória, a concentração e o estado emocional (44).

A hipótese monoaminérgica propõe que, juntamente com outros fatores, a disponibilidade reduzida destes neurotransmissores monoaminérgicos resulta numa diminuição da neurotransmissão e num desempenho cognitivo deficiente que pode levar à depressão (42, 44, 49). Esta hipótese é suportada pela evidência de menor concentração de serotonina, dopamina e noradrenalina associada à presença de depressão e alterações de funções somáticas e cognitivas incluindo perturbações ao nível do apetite, do sono, do sexo, da resposta à dor, da motivação, da concentração, da agressividade, da temperatura corporal e no ritmo circadiano (44).

A disponibilidade reduzida das monoaminas pode ser explicada pela ação de degradação das monoaminas pela monoaminoxidase, que se encontra em maior concentração em casos de depressão (44, 49). Após a libertação dos neurotransmissores para a fenda sináptica, as monoaminas são reabsorvidas pelos neurónios pré-sinápticos e transformadas em aldeídos pela ação da monoaminoxidase, que se encontra em maior concentração em casos de depressão. Desta reação de oxidação, produz-se peróxido de hidrogénio (H_2O_2), uma espécie reativa de oxigénio que pode levar à indução da apoptose neuronal (49).

Outro fator que pode explicar a baixa concentração mononoaminérgica pode ser o aumento da reabsorção e *turnover* de serotonina. Os níveis dos recetores 5-HT_{1A}, responsáveis pela regulação negativa da síntese de serotonina pelos neurónios, e a capacidade de ligação à proteína transportadora de reabsorção da serotonina estão aumentados (51).

A afinidade e quantidade de recetores são determinadas por vários fatores, por exemplo a concentração de ligando disponível regula a quantidade de recetores de forma compensatória, ou seja, a diminuição de monoaminas pode aumentar a densidade de recetores pós-sinápticos em doentes deprimidos (45, 52). Para além da deficiência de monoaminas, uma anomalia na transmissão de sinal pode também resultar de alterações na função dos recetores pós-sinápticos que podem resultar de uma diminuição na ligação

devido a diminuição da afinidade ou do número de recetores, ou de alterações na cascata de sinalização (44, 45).

2.1.2. O papel do ritmo circadiano na depressão

A rotação do nosso planeta sobre o seu próprio eixo provoca uma alternância de dia e noite em períodos de 24 horas. Os organismos adaptaram-se a este fenómeno para poderem sincronizar o seu comportamento e as suas funções corporais, tais como os ciclos de sono-vigília, os processos metabólicos, a secreção de hormonas, a pressão arterial e temperatura corporal (53, 54). A natureza cíclica de determinados processos moleculares e biológicos em ciclos de 24 horas é designada de ritmo circadiano (54).

Muitos dos sintomas da depressão estão relacionados com a desregulação do ritmo circadiano. Entre os distúrbios circadianos associados à depressão, as perturbações do sono, tanto insónia como hipersónia, são os mais observados, sendo que estão presentes em 90% das pessoas com depressão (53-55). Além disso, os distúrbios no sono podem prever a recorrência de sintomas depressivos em doentes com depressão prévia e estão associados a um risco acrescido de suicídio, o que realça a importância do tratamento do sono nos doentes deprimidos (54, 56). Adicionalmente, estão presentes alterações na temperatura corporal e em níveis de hormonas como o cortisol e a melatonina (54, 56). O ritmo circadiano regula também a síntese e transporte cíclico de monoaminas, portanto a sua desregulação contribui também assim para a fisiopatologia da depressão (54). No entanto, o mecanismo subjacente ao qual a perturbação do ritmo circadiano contribui para a depressão não é totalmente compreendido (54, 56).

A produção de melatonina é controlada pelo núcleo supraquiasmático, que transforma o sinal fotoperiódico recebido pela retina num sinal endócrino através da estimulação da produção de melatonina na glândula pineal na ausência de estímulo de luz (57).

A melatonina é uma hormona sintetizada a partir do triptofano, principalmente durante a noite na ausência de estímulos de luz, quando há um aumento da atividade da arilalquilamina N-acetiltransferase, responsável pela etapa limitante que consiste na transformação da serotonina em N-acetilserotonina, o que resulta numa maior concentração de melatonina durante a noite (54, 58). A melatonina, por sua vez, controla

o ritmo circadiano e regula o sono, transmitindo informações sobre a ocorrência e a duração da escuridão (54).

A melatonina é o ligando endógeno dos recetores MT1 e MT2. Os recetores melatoninérgicos são recetores acoplados à proteína G expressos em vários locais do sistema nervoso central e órgãos periféricos que têm como ação principal a indução do sono e a mudança de fase do ritmo circadiano (58). A ligação da melatonina a estes recetores ativa vias de sinalização que regulam a expressão de genes responsáveis pelo mecanismo de *feedback* envolvido no ritmo circadiano (57, 59).

O ciclo principal de *feedback* transcricional envolve os genes CLOCK (circadian locomotor output cycles kaput) e BMAL1 (brain-muscle-arnt-like 1), que formam heterodímeros proteicos que se ligam à região promotora dos genes *Period* e *Cryptochrome* e promovem a transcrição das proteínas PER e CRY, respetivamente. Posteriormente, estas proteínas geram heterodímeros que, por sua vez, inibem a atividade dos complexos CLOCK/BMAL1, interrompendo assim a sua própria transcrição num ciclo de aproximadamente 24 horas (54).

Desregulação na produção de melatonina, como por exemplo, a redução ou atraso na síntese noturna e elevação dos níveis diurnos desta hormona, foi demonstrada na depressão, o que corrobora o envolvimento as perturbações circadianas nesta doença (54).

3. Agomelatina

A agomelatina é um antidepressivo atípico indicado para o tratamento da depressão major em adultos. A posologia recomendada é 25 mg uma vez por dia administrados por via oral ao deitar. Caso não ocorra melhoria dos sintomas, a dose pode ser aumentada para 50 mg uma vez por dia, isto é, dois comprimidos de 25 mg ao deitar (47, 60). O tratamento deve ser realizado num período mínimo de 6 meses e não é necessário desmame na descontinuação do mesmo (60).

Estruturalmente, a agomelatina é um análogo sintético da melatonina, em que a estrutura heterocíclica indol é substituída pelo naftaleno, um hidrocarboneto aromático, tal como está demonstrado na figura 1 (61). Esta semelhança estrutural é relevante para o seu mecanismo de ação.

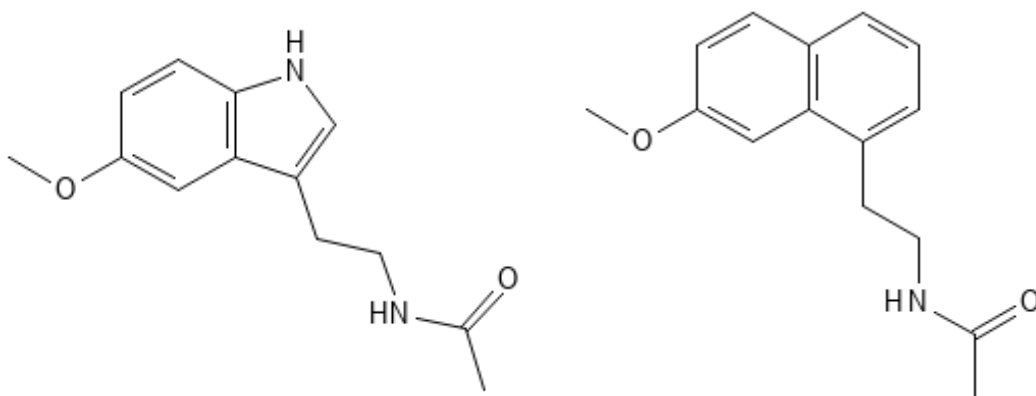


Figura 1. Estrutura química da melatonina (esquerda) e da agomelatina (direita).

3.1. Farmacocinética

Os estudos farmacocinéticos determinaram que a agomelatina é absorvida rapidamente ($\geq 80\%$) após administração oral, atingindo a concentração plasmática máxima ao fim de 1 a 2 horas (60, 62). Contudo, a biodisponibilidade absoluta é baixa ($< 5\%$) devido a um elevado efeito de primeira passagem e uma elevada variação interindividual (60, 62). Foi também observada uma maior biodisponibilidade em mulheres comparativamente a homens (47, 60). A ingestão de alimentos não altera o perfil de absorção e biodisponibilidade (47, 60, 62).

O metabolismo é efetuado principalmente via hepática pela CYP1A2, pertencente ao sistema de isoenzimas citocromo P450 (47). A variação interindividual mencionada resulta do polimorfismo genético associado a esta isoenzima (62). Devido a esta via metabólica, a coadministração de medicamentos que interagem com esta isoenzima está contraindicada (47, 60).

Os principais metabolitos deste antidepressivo, a agomelatina hidroxilada e desmetilada, são inativos e rapidamente são conjugados e eliminados por via renal, por conseguinte, o tempo de semivida está compreendida entre 1 e 2 horas (60). O volume de distribuição é cerca de 35 l e a ligação às proteínas plasmáticas é de 95% (60, 62).

3.2. Mecanismo de ação

A agomelatina é um antagonista seletivo dos recetores 5-HT_{2c}. Quando estes recetores serotoninérgicos acoplados à proteína G presentes em neurónios GABAérgicos são ativados, através da ligação com a serotonina, inibem a subsequente libertação de

dopamina e norepinefrina (63). O bloqueio dos recetores 5-HT_{2C} resulta na desinibição deste processo e no aumento da concentração extracelular de dopamina e norepinefrina (46, 63, 64). Este mecanismo encontra-se ilustrado na figura 2.

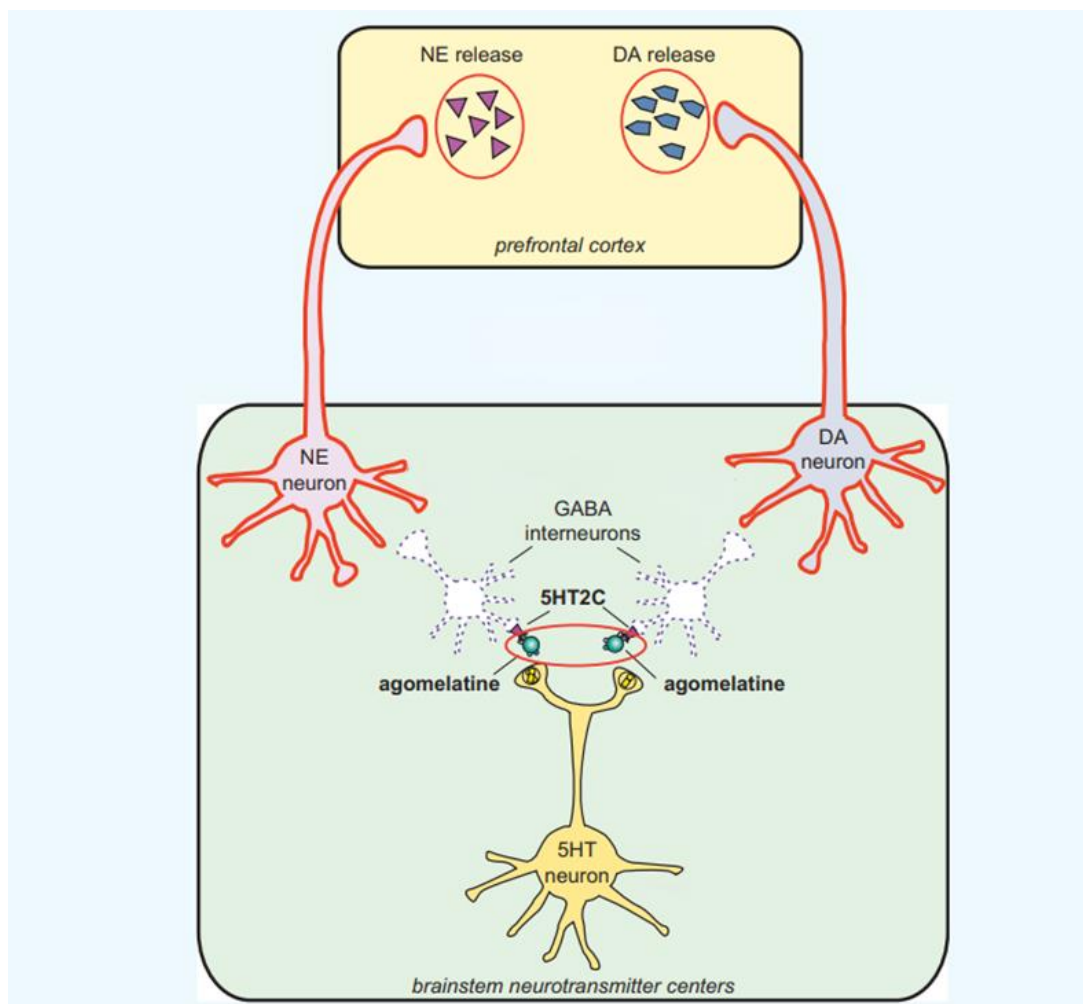


Figura 2. Mecanismo da agomelatina associado ao bloqueio dos recetores 5-HT_{2C}.

NE: norepinefrina; DA: dopamina; GABA: ácido gama-aminobutírico. Adaptado de (63).

O antagonismo mencionado é neutro, ou seja, bloqueia a ação de tanto agonistas como agonistas inversos, retomando a atividade do recetor para valores basais, não afetando a atividade intrínseca do recetor 5-HT_{2C} (65, 66). Consequentemente, não ocorre alteração da concentração de serotonina extracelular, assim como não provoca o aumento da expressão de qualquer dos recetores serotoninérgicos na membrana celular pré ou pós sináptica (46, 65). Estas propriedades estão presumivelmente relacionadas com a ausência de sintomas após descontinuação e com a presença de menos efeitos secundários do que os antidepressivos que atuam na inibição da recaptação de serotonina (46, 65).

Também contrariamente aos outros antidepressivos disponíveis no mercado, não tem afinidade para muitos recetores incluindo os recetores adrenérgicos, noradrenérgicos, dopaminérgicos, muscarínicos, histamínicos e benzodiazepínicos, bem como para os canais de sódio, potássio e cálcio (58, 65).

A agomelatina é também um agonista dos recetores melatoninérgicos MT1 e MT2, com uma afinidade para estes recetores semelhante à melatonina (58). Este mecanismo confere à agomelatina propriedades de ressincronização do ritmo circadiano e melhoria da qualidade do sono (47, 65, 67).

Contudo, o mecanismo da agomelatina ainda não é completamente conhecido. Está sugerida uma sinergia entre os dois mecanismos de ação deste antidepressivo através da existência de heterodímeros entre os recetores MT1 e MT2 e o recetor 5-HT_{2C} que potencia a libertação de dopamina e norepinefrina (63, 65, 68). Esta sinergia foi demonstrada através de ensaios em que a administração concomitante de agomelatina e um antagonista melatoninérgico resultou numa menor atividade dopaminérgica e noradrenérgica do que com apenas a agomelatina (63, 65).

3.3. Efeitos secundários

As reações adversas atribuídas à terapia com agomelatina são geralmente ligeiras e transitórias após as primeiras duas semanas de tratamento e não levam à cessação da terapêutica (47, 60). As reações adversas mais comuns incluem cefaleias, náuseas, diarreias e tonturas (47, 48, 60). Tal como ocorre com outros antidepressivos, há um potencial risco da indução do suicídio ou outras perturbações do foro psiquiátrico, contudo, como a agomelatina não aumenta os níveis de serotonina, não existe risco aparente do desenvolvimento de síndrome serotoninérgica ou de descontinuação (47, 60). A agomelatina também não está associada a disfunção sexual (47, 48).

Além disso, foram reportados casos de lesão hepática em doentes em tratamento com agomelatina em que há aumento das transaminases séricas, que geralmente voltam aos valores normais com a descontinuação da agomelatina (47, 60). A agomelatina está, portanto, contraindicada em doentes com compromisso hepático ou com valores de transaminases que excedem 3 vezes o limite superior dos valores normais (60). Durante o tratamento, as transaminases devem ser monitorizadas periodicamente, após 3, 6, 12 e 24 semanas do início do tratamento (47, 60).

3.4. Evidência científica

A agomelatina foi aprovada para o tratamento farmacológico da depressão major em adultos na União Europeia em fevereiro de 2009. Desde então, este fármaco foi objeto de interesse em vários artigos de investigação que destacaram a sua eficácia (69).

A revisão sistemática com meta-análise publicada em 2021 por Maddukuri et al., avaliou o efeito antidepressivo da agomelatina, bem como a sua segurança, tendo em consideração estudos publicados e não publicados. Apesar do elevado efeito placebo associado a ensaios de antidepressivos, a agomelatina revelou-se superior comparativamente com o placebo, evidente através de uma taxa de resposta estatisticamente significativa (RR 1.25, 99% IC, 1.07–1.47), contudo verifica-se uma proximidade do intervalo de confiança e o *null-effect*. Foi também demonstrado que não existe uma diferença significativa no efeito antidepressivo entre a Agomelatina e outros antidepressivos (SMD 0.03, 99% IC, –0.08 a 0.14), incluindo na taxa de resposta (RR 0.99, 95% IC, 0.92–1.07). Portanto, a eficácia antidepressiva da agomelatina é semelhante à de outros antidepressivos. A agomelatina apresentou também uma redução significativa do número de doentes que interrompem a terapêutica devido a reações adversas que aumenta a sua vantagem terapêutica como antidepressivo. Em comparação com grupos placebo, não existe maior probabilidade de descontinuação do tratamento com a agomelatina devido a efeitos adversos (RR 1.03, 95% IC, 0.75–1.41). Quando comparado com tratamento com outros antidepressivos, os doentes que tomaram agomelatina tiveram menos probabilidades de interromper o tratamento (RR 0.61, 95% IC, 0.49–0.78). A duração do tratamento da depressão é recomendada a longo prazo (pelo menos 6 meses após obtenção de remissão), por conseguinte, a eficácia dos antidepressivos também é importante determinar a longo prazo. Neste contexto, a agomelatina foi considerada tão eficaz como outros antidepressivos tanto na taxa de resposta (RR 1.03, 95% IC, 0.96-1.10) como na taxa de remissão (RR 1.09, 95% IC, 0.95-1.24) (69).

A eficácia da agomelatina pode ser ainda comprovada por uma meta-análise mais recente de ensaios clínicos controlados e randomizados que compara o efeito terapêutico da agomelatina comparado com placebo que concluiu novamente que a ação da agomelatina é superior comparativamente com placebo e os efeitos secundários entre os grupos agomelatina e placebo não foram estatisticamente significativos (70).

4. Conclusão

A depressão continua a ser um dos maiores desafios na área da saúde mental, devido à sua complexidade e elevada prevalência global. Embora os tratamentos atuais, ofereçam soluções eficazes para muitos pacientes, ainda existem doentes que não respondem às terapias disponíveis ou que apresentam sintomas residuais. O aprofundamento da compreensão dos mecanismos subjacentes à depressão e o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas que considerem outros desequilíbrios presentes na depressão será fundamental para melhorar os resultados terapêuticos a curto e longo prazo.

A agomelatina representa uma alternativa promissora no tratamento da depressão major, oferecendo um perfil farmacológico diferenciado em relação aos antidepressivos convencionais. O seu duplo mecanismo de ação, como agonista dos recetores MT1 e MT2 e antagonista seletivo dos recetores 5-HT_{2C}, confere benefícios não apenas ao nível monoaminérgico, mas também na regulação do ritmo circadiano e na melhoria da qualidade do sono, uma característica marcante desta patologia. Contudo, mais investigação é necessária para aprofundar o seu mecanismo de ação e melhorar o nível de evidência clínica existente nos seus efeitos a longo prazo, especialmente no contexto da intervenção do ritmo circadiano na depressão.

Tema 2 – Análogos da vitamina D no tratamento da psoríase

1. Introdução

A psoríase é uma doença autoimune comum caracterizada por inflamação crônica cutânea com prevalência global estimada em 125 milhões de indivíduos, manifestando-se independentemente de idade ou gênero (71, 72). Apesar da sua baixa taxa de mortalidade, esta patologia está associada a uma redução significativa na qualidade de vida e a um impacto psicossocial substancial (71, 72).

O efeito da psoríase na saúde mental é comparável ao de outras condições crônicas, como cancro, enfarte do miocárdio e perturbações depressivas. As repercussões psicológicas desta dermatose parecem estar relacionadas com o fardo associado aos seus sintomas, que incluem dor, ardor, prurido, eritema, inchaço e hemorragia, bem como as alterações visíveis da pele afetada, para além das comorbilidades associadas (73-75). O estado emocional dos doentes é agravado pela natureza persistente e muitas vezes imprevisível da doença, influenciando significativamente a morbilidade associada à psoríase (73, 74).

A psoríase, assim como outras doenças autoimunes, apresenta um risco acrescido de desenvolver outras doenças crônicas e comorbilidades nomeadamente à artrite psoriática (observada em 10-40% dos doentes), síndrome metabólica (hipertensão, dislipidemias, diabetes mellitus tipo 2, aumento do índice de massa corporal), doenças cardiovasculares, entre outras. Recentemente, as implicações cardiovasculares associadas à psoríase têm sido alvo de grande atenção, no entanto, ainda não foi determinado se a psoríase constitui, por si só, um fator de risco independente para as doenças cardiovasculares (72, 74).

Considerando o impacto significativo da psoríase na qualidade de vida é fundamental a continuação do desenvolvimento de tratamentos eficazes e adequados para esta dermatose autoimune. Atualmente, os análogos da vitamina D apresentam uma opção terapêutica comum no tratamento da psoríase, pelo que, o conhecimento destes medicamentos e de como eles atuam é relevante para a profissão farmacêutica.

2. Psoríase

As manifestações dermatológicas da psoríase são variadas, sendo a psoríase em placas a mais prevalente. Os termos psoríase e psoríase vulgar são utilizados indistintamente na literatura científica, no entanto, existem distinções importantes entre os diferentes subtipos clínicos (74). A figura 3 representa algumas das manifestações clínicas comuns na psoríase.

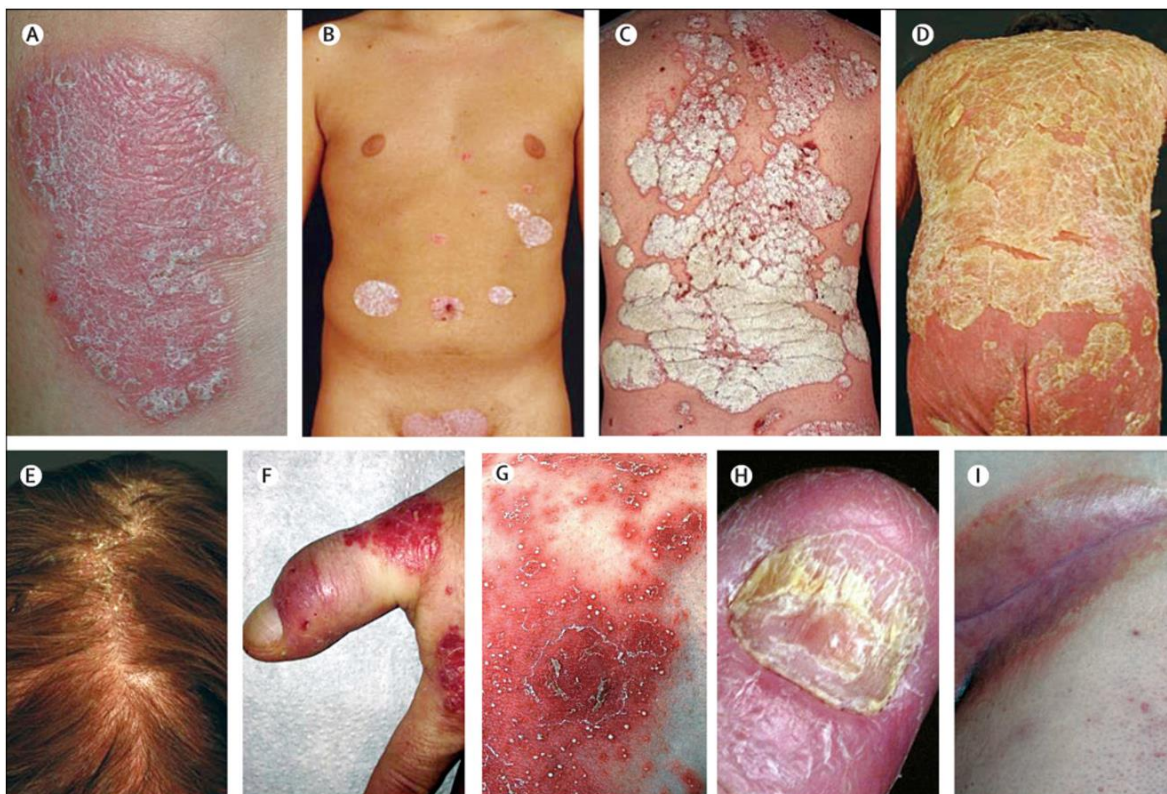


Figura 3. Manifestações clínicas da psoríase: (A) placas eritematosas típicas com escamas prateadas; as placas psoriáticas podem ser dispersas (B) ou cobrir áreas da pele maiores (C); (D) psoríase eritrodérmica; (E) psoríase no couro cabeludo; (F) artrite psoriática; (G) psoríase pustulosa; (H) onicodistrofia psoriática; (I) psoríase inversa. Adaptado de (73).

A psoríase em placas ou *psoriasis vulgaris* é a forma mais comum da doença e representa cerca de 90% dos casos (73, 74). As lesões típicas são placas eritematosas, pruriginosas nitidamente demarcadas, cobertas por escamas prateadas (72-74). A remoção das escamas pode resultar em pequenos pontos hemorrágicos conhecidos como sinal de Auspitz (72). A distribuição das placas pode ser restrita a locais específicos ou pode estender-se por áreas maiores da pele (73, 74). A psoríase em placas pode afetar qualquer

local da pele, no entanto, as localizações típicas incluem as superfícies extensoras dos membros, as regiões peri-umbilical, peri-anal e retro-auricular e o couro cabeludo (frequentemente acompanhado de alopecia não cicatricial). Cerca de 70-80% dos doentes têm psoríase ligeira que pode ser controlada utilizando apenas terapias tópicas, contudo a monitorização destes doentes é importante pois outros tipos de psoríase podem desenvolver-se, nomeadamente 30% dos doentes com psoríase desenvolvem artrite psoriática (73).

A psoríase ungueal afeta as unhas. As alterações variam desde depressões puntiformes e descoloração sob a forma de manchas amarelas ou castanhas até à completa distrofia da unha que pode ser debilitante (73, 74).

Nas áreas intertriginosas de dobras cutâneas, como as regiões axilar, inframamária, inguinal e interglútea, ocorre a variante inversa ou flexural. Esta forma é normalmente desprovida de escamas devido à fricção e humidade nestes locais (72-74).

Pequenas placas eritematosas caracterizam a forma gutata, que constitui 2% de todos os casos. Afeta normalmente crianças ou adolescentes, apresentando um início agudo precedido de um episódio de faringite ou amigdalite. Aproximadamente 40% dos casos evoluem para psoríase em placas (72, 74).

Caracterizada por pústulas estéreis e eritema, a psoríase pustulosa pode atingir uma área localizada ou manifestar-se de forma generalizada (72-74).

A psoríase eritrodérmica é uma forma de psoríase grave e potencialmente fatal que pode desenvolver-se em qualquer tipo de psoríase em que mais de 90% da superfície total da pele é afetada pela psoríase apresentando uma morfologia eritematosa e inflamada com escamas. Esta extensão do envolvimento cutâneo pode estar associada a hipotermia, insuficiência cardíaca, desequilíbrio eletrolítico, prurido e dor cutânea (72-74).

2.1. Fisiopatologia da psoríase

A psoríase é caracterizada pela hiperproliferação e diferenciação anormal dos queratinócitos e pela infiltração de células imunitárias inflamatórias. O mecanismo subjacente envolve uma rede intrincada de diversos tipos celulares, entre eles os queratinócitos, bem como uma variedade de células imunitárias, incluindo linfócitos T, células dendríticas plasmocitóides (pDCs), células dendríticas mieloides (mDCs), neutrófilos

e macrófagos, que trabalham em conjunto para estabelecer um circuito inflamatório persistente que sustenta e promove o desenvolvimento das lesões psoriáticas (76).

A psoríase tem origem numa suscetibilidade genética acompanhada por estímulos como traumas ligeiros, queimaduras solares, stress, infeção (particularmente estreptocócica), consumo de álcool, tabagismo, exposição a medicamentos como o lítio, os antimaláricos, β -bloqueadores e anti-inflamatórios não esteróides (72, 73).

2.1.1. Alterações histológicas

A psoríase apresenta alterações histopatológicas características que estão ilustradas na figura 4. Em contraste com a pele normal, as características distintivas da psoríase incluem o espessamento da epiderme (acantose) com extensões epiteliais que se projetam no tecido conjuntivo subjacente devido à aceleração da proliferação dos queratinócitos (72, 73, 77). Como o processo normal de diferenciação não pode ocorrer, há uma perda da camada granulosa normal, o espessamento do estrato córneo (hiperqueratose) e retenção de núcleos nas camadas superiores e no estrato córneo (paraqueratose) (73, 76, 77). Na derme é possível observar a neovascularização e a dilatação dos capilares, assim como a infiltração de células dendríticas, macrófagos, linfócitos T e neutrófilos (72-74, 77).

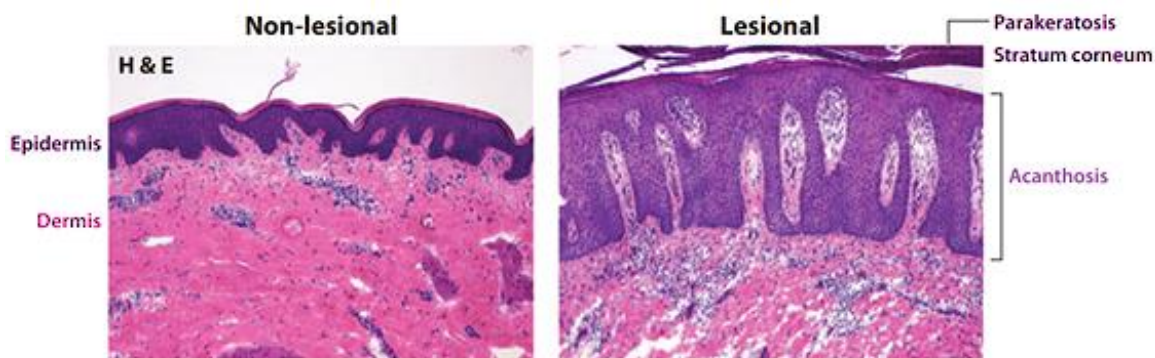


Figura 4. Histologia de biópsia de pele não lesionada e lesionada na mesma ampliação, com coloração de hematoxilina e eosina (77).

2.1.2. Patogénese

A patogénese da psoríase envolve uma complexa interação entre o sistema imunitário inato e adaptativo e as células da pele que não é ainda completamente

conhecida (73). A figura 4 representa um esquema ilustrativo do processo inflamatório patológico que ocorre na pele psoriática.

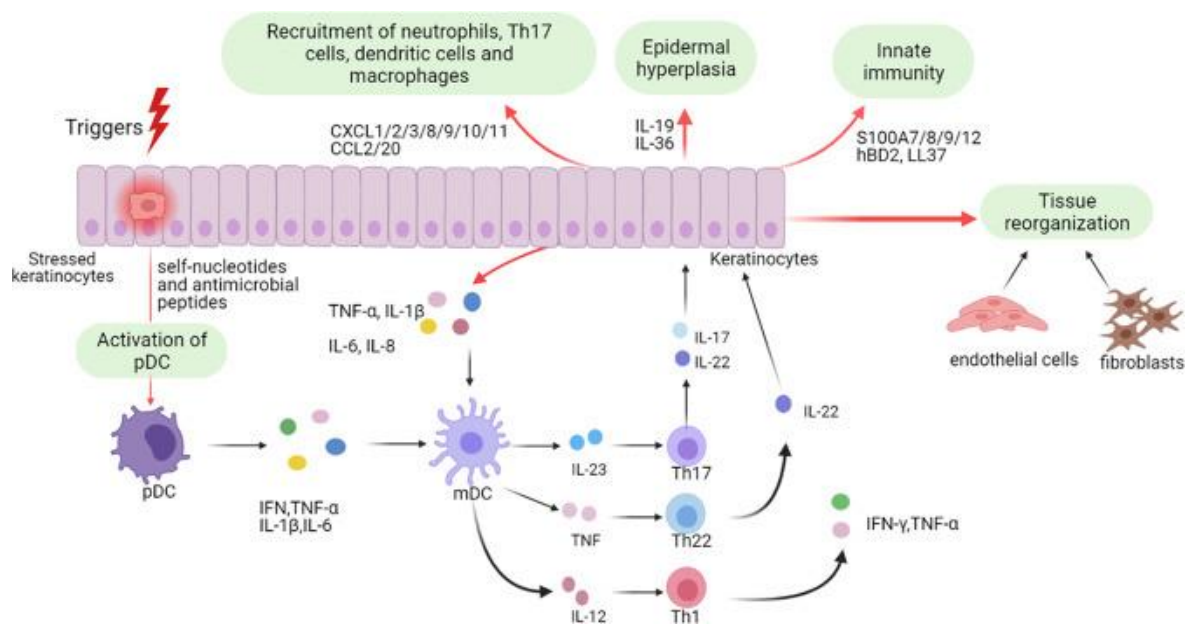


Figura 5. Esquema do processo patológico da psoríase (71).

Em resposta a estímulos que provocam lesão, os queratinócitos libertam péptidos antimicrobianos, principalmente LL-37 e β -defensinas, bem como nucleótidos endógenos (71, 74, 77). O LL-37 forma complexos com os ácidos nucleicos que ativam as pDCs através da atuação nos recetores TLR9 expressos por estas células dendríticas e estimulam a libertação de citocinas, sobretudo interferões (IFN) de tipo I e interleucina (IL)-6, que promovem a maturação fenotípica das mDCs e a subsequente produção das citocinas TNF- α (fator de necrose tumoral), IL-12 e IL-23 que modulam a diferenciação e a proliferação das células T auxiliares (Th) Th22, Th1 e Th17 respetivamente (71, 74, 76, 77). Estas células libertam várias citocinas, entre elas IFN- γ , TNF- α , IL-17 e IL-22 que atuam direta ou indiretamente nos queratinócitos para promover a proliferação e a diferenciação anormal dos queratinócitos e a produção de quimiocinas para recrutamento de leucócitos (tais como neutrófilos, células Th17, células dendríticas e macrófagos), péptidos antimicrobianos para induzir a imunidade inata e outros mediadores inflamatórios para amplificar a inflamação (71, 74, 76). Estas interações resultam um ciclo de *feedback* positivo entre os queratinócitos e as células imunitárias envolvidas no mecanismo da psoríase, especialmente através da IL-17 que pode induzir indiretamente a hiperplasia

epidérmica e a progressão da inflamação através do aumento da expressão de IL-19 e IL-36 pelos queratinócitos (71, 76).

O ambiente pró-inflamatório na pele psoriática, regido pelo TNF- α e por outras citocinas, induz moléculas de adesão endotelial, que facilitam o recrutamento de leucócitos circulantes na pele psoriática (72, 73, 76). Além disso, promove a reorganização do tecido cutâneo não só através da proliferação os queratinócitos, como também alteração da matriz extracelular pelos fibroblastos e a promoção da indução e ativação de fatores pró-angiogénicos (71).

As células T reguladoras desempenham um papel importante na homeostase imunitária, suprimindo respostas imunitárias excessivas através da produção de fatores imunossupressores, como a IL-10. A perda desta função imunossupressora está também associada à inflamação psoriática da pele (76).

3. Análogos da vitamina D

Os análogos da vitamina D são uma classe importante de tratamentos tópicos para a psoríase. Estes compostos são derivados sintéticos da vitamina D que foram desenvolvidos para proporcionar os benefícios terapêuticos da vitamina D no tratamento da psoríase, minimizando os efeitos sistémicos como a hipercalcemia (78). Os principais análogos da vitamina D utilizados para o tratamento tópico da psoríase são:

- Calcipotrieno ou calcipotriol que possui uma dosagem de 0.05 mg/g com posologia recomendada de aplicação duas vezes por dia. A sua associação com corticosteróides, nomeadamente o dipropionato de betametasona, em variadas formas farmacêuticas de uso externo é comum (78);

- Calcitriol está disponível numa dosagem de 3 μ g/g e deve ser deverá ser aplicado nas áreas afetadas com psoríase duas vezes por dia (78);

- Tacalcitriol que possui dosagens de 2 μ g/g e 4 μ g/g que devem ser aplicados uma e duas vezes por dia, respetivamente (78).

É de salientar que o calcitriol referido é a forma bioativa da vitamina D. No entanto, quando utilizado topicamente para a psoríase, encontra-se numa concentração muito mais baixa do que quando utilizado sistemicamente para o tratamento de outras condições que envolvem hipocalcemia (78).

Os efeitos secundários locais associados aos análogos da vitamina D podem afetar até 35% dos doentes e incluem ardor, prurido, edema, descamação, secura e eritema e podem ocorrer na zona lesionada e perilesional da psoríase. Com a continuação do tratamento, estes efeitos adversos geralmente diminuem ou desaparecem (79).

Os efeitos adversos sistémicos proveem da atuação da vitamina D na manutenção dos níveis normais de cálcio e incluem hipercalcemia e supressão da hormona paratiroide. Estes efeitos são bastante raros, visto que estes fármacos possuem mínima absorção sistémica e são rapidamente metabolizados em metabolitos com atividade reduzida. No entanto podem ocorrer se for tratada mais de 30% da superfície corporal, a dose recomendada seja excedida ou o doente tenha uma doença renal ou o metabolismo do cálcio comprometido (78, 79).

3.1. Mecanismo de ação

O recetor da vitamina D (VDR) é um fator de transcrição com elevada afinidade para o seu ligando natural, a forma biologicamente ativa da vitamina D, o calcitriol (80). Estes recetores encontram-se na maioria dos tecidos, sendo expressos por uma grande variedade de células (81). Na pele, o VDR é expresso por queratinócitos, fibroblastos, células epiteliais e por vários tipos de células imunológicas incluindo linfócitos, monócitos, macrófagos e células dendríticas (82, 83).

Quando o VDR é ativado, através da ligação com os análogos da vitamina D, o complexo ligando-recetor heterodimeriza com o recetor RXR- α (*retinoid X receptor- α*) e subsequentemente entra no núcleo onde se liga a locais genómicos específicos denominados de VDRE (*vitamin D response elements*) localizados na região promotora dos genes regulados pela vitamina D (78, 81). Dependendo do gene alvo, co-ativadores ou co-repressores são atraídos para o complexo para induzir ou reprimir a transcrição (81).

Para além de atividade na regulação de processos de proliferação e diferenciação celular, um dos aspetos mais importantes do mecanismo de ação dos análogos da vitamina D reside na sua atividade imunomoduladora e anti-inflamatória (84). Os efeitos imunomoduladores associados à vitamina D são complexos e ainda não estão completamente esclarecidos (78, 83).

Estes fármacos inibem a proliferação e também estimulam a diferenciação dos queratinócitos, induzindo o aumento dos níveis de involucrina, loricrina, filagrina,

queratina e atividade da transglutaminase que promovem a formação do envelope celular cornificado e assim um estrato córneo normal (78, 83). Inibem também a expressão de IL-36 pelos queratinócitos, reduzindo a inflamação da pele (84).

Aumentam a atividade das células T reguladoras, promovendo assim a produção de citocinas anti-inflamatórias como a IL-10 e suprimindo a produção de citocinas pró-inflamatórias como o TNF- α (83). Além disso, estimulam a produção de IL-4, uma interleucina com características anti-inflamatórias, pelos linfócitos Th2 (78). Simultaneamente, inibem a liberação de citocinas pró-inflamatórias, tais como a IL-2, IL-6, e IFN- γ pelas células Th1, bem como a IL-17 pelas células Th17 (78, 83, 84).

Ao diminuir as citocinas envolvidas no ambiente pró-inflamatório característico da psoríase, impedem a diferenciação e a maturação das células dendríticas para além de também atuarem nas mesmas diminuindo a expressão de IL-12 e aumentando a produção de IL-10 (83, 84).

Adicionalmente, estimula o sistema imunitário inato e a ação fagocítica através da indução da transcrição dos péptidos antimicrobianos β -defensina e catelicidina que é transformada na sua forma ativa LL-37 (78, 83).

Existem também evidências que sugerem que estes atuam através da modulação da expressão de fatores pró e anti-angiogênicos, diminuindo a expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) e aumentando a expressão do fator derivado do epitélio pigmentado (PEDF), atenuando assim o aumento vascular frequentemente observado nas lesões psoriáticas (84).

A indução da atividade transcricional do VDR pelos análogos da vitamina D não explica totalmente a complexidade e a variedade das respostas celulares relacionadas a estas moléculas (83). Nesse sentido, outras hipóteses de atuação não genómicas têm sido exploradas, como a presença de um recetor membranar que após ligação com os fármacos ative vias de sinalização intracelulares ou uma atividade protetora da mitocôndria através de modulação dos níveis de stress oxidativo, contudo estes mecanismos requerem mais investigação (83).

3.2. Evidencia científica

Durante as últimas décadas, vários estudos demonstram a eficácia do tratamento tópico com calcipotrieno, calcitriol e tacalcitol da psoríase ligeira a moderada, onde representam atualmente uma terapia padrão.

A eficácia do calcitriol é evidenciada por vários ensaios clínicos controlados e randomizados de oito semanas onde foram verificadas melhorias significativas dos sintomas da psoríase e baixo risco de efeitos secundários (85-87).

De modo semelhante, a eficácia do tacalcitol no tratamento de lesões psoriáticas foi demonstrada através de ensaios clínicos controlados e randomizados em que obteve melhores resultados em relação ao placebo (88, 89). Foi também alvo de um estudo prospetivo que avaliou a eficácia e segurança do tacalcitol no tratamento da psoríase a longo prazo que obteve resultados positivos (90).

Na revisão sistemática de ensaios clínicos controlados e randomizados realizada por Ashcroft et al. foi avaliada a eficácia do calcipotriol. Comparação com placebo em adultos revelou o calcipotriol mais eficaz (RR 2.9, 95% IC, 1.7-5.0) na avaliação geral de resposta assim como na diferença média no efeito nas pontuações no índice de área e gravidade da psoríase (PASI) (44.1%, 95% IC, 27.8-60.4%). O calcipotriol obteve um efeito maior do que o calcitriol justificado pela diferença média na alteração percentual do PASI obtida de 34.2% (95% IC, 9.8-58.7%) e 50.9% (95% IC, 30.6-71.2%), às seis e oito semanas respetivamente. Foi também demonstrado mais eficaz do que o tacalcitol às oito semanas de tratamento (RR 1.4, 95% IC, 1.1-1.8). Apenas os corticosteróides tópicos aparentam ter uma eficácia comparável verificada na diferença média no efeito (10.2%, 95% IC, -0.7% a 21.1%) e na avaliação geral de resposta (RR 0.8, 95% IC, 0.6-1.0) (91).

4. Conclusão

A psoríase é uma doença dermatológica crónica que envolve uma interação complexa entre fatores genéticos, imunológicos e ambientais, tornando seu mecanismo exato ainda não totalmente elucidado. A doença manifesta-se de diversas formas e tem um profundo impacto na qualidade de vida, estando associada a outras condições de saúde. O seu tratamento apresenta desafios significativos tanto para os pacientes quanto para os profissionais de saúde na medida em que requer estratégias de tratamento a longo prazo e uma gestão contínua da doença.

Os análogos da vitamina D representam uma importante classe terapêutica no tratamento tópico da psoríase, demonstrando eficácia significativa no controlo dos sintomas desta dermatose crónica. Contudo, apesar da disponibilidade de várias terapias tópicas e sistémicas e do desenvolvimento de terapias direcionadas, estas apenas proporcionam um alívio dos sintomas a curto prazo devido ao carácter crónico e recidivante da psoríase. Por conseguinte, mais pesquisa é necessária no conhecimento do mecanismo de ação dos análogos da vitamina D e da patogénese da psoríase de modo a desenvolver novas moléculas mais direcionadas e eficazes.

Conclusão global

Este estágio curricular constituiu uma jornada transformadora que transcendeu a mera aplicação prática dos conhecimentos adquiridos durante o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, revelando-se uma experiência fundamental no meu desenvolvimento profissional e pessoal.

No âmbito da farmácia hospitalar, tive a oportunidade de compreender o papel relevante do farmacêutico em todo o circuito do medicamento, nas suas funções nas diversas unidades integrantes dos serviços farmacêuticos, bem como na sua integração em equipas multidisciplinares como especialista do medicamento.

No que diz respeito à farmácia comunitária, o farmacêutico tem uma proximidade com a população na medida em que é frequentemente o primeiro profissional de saúde a recorrerem. O quotidiano de atendimento ao público apresentou-me desafios estimulantes que catalisaram não apenas o aprofundamento do meu conhecimento farmacoterapêutico, mas também o desenvolvimento de competências humanas essenciais, com particular ênfase na empatia e no compromisso com o bem-estar holístico dos utentes.

Este estágio proporcionou-me ainda o aprimoramento de competências transversais fundamentais, nomeadamente na comunicação interpessoal, gestão eficiente do tempo e dinâmicas de trabalho em equipa. As diversas atividades desenvolvidas e temas abordados permitiram uma consolidação e aprofundamento significativos dos conhecimentos teóricos previamente adquiridos.

Compreendi, de forma inequívoca, a responsabilidade do farmacêutico na educação e promoção da saúde pública. Esta consciência reforçou a minha convicção sobre a importância vital da formação contínua como pilar fundamental para a excelência do aconselhamento farmacêutico e, conseqüentemente, para a otimização da saúde comunitária.

Concluo esta unidade curricular e o meu percurso académico com a certeza de ter adquirido não apenas as competências técnicas necessárias, mas também a maturidade profissional e o comprometimento ético fundamentais para iniciar a minha carreira farmacêutica com dedicação exemplar.

Bibliografia

1. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Apresentação [April 9, 2024]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>.
2. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Repositório Científico da Unidade Local de Saúde de Santo António [April 9, 2024]. Available from: <https://repositorio.chporto.pt/>.
3. Infarmed. Medicamentos Manipulados [April 11, 2024]. Available from: www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/inspecao-medicamentos/medicamentos-manipulados.
4. Infarmed. Regimes excecionais de comparticipação [April 14, 2024]. Available from: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/regimes-excecionais-de-comparticipacao>.
5. Cakar A, Durmus-Tekce H, Parman Y. Familial Amyloid Polyneuropathy. Archives of Neuropsychiatry. 2019.
6. Inês M, Coelho T, Conceição I, Duarte-Ramos F, de Carvalho M, Costa J. Epidemiology of Transthyretin Familial Amyloid Polyneuropathy in Portugal: A Nationwide Study. Neuroepidemiology. 2018;51(3-4):177-82.
7. Centro Hospitalar Universitário de Santo António. Centros de Referência [April 29, 2024]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0I0B/centros-de-referencia>.
8. Urits I, Swanson D, Swett MC, Patel A, Berardino K, Amgalan A, et al. A Review of Patisiran (ONPATTRO®) for the Treatment of Polyneuropathy in People with Hereditary Transthyretin Amyloidosis. Neurology and Therapy. 2020;9(2):301-15.
9. Relatório Público de Avaliação (ONPATTRO (PATISIRAN)). Infarmed. 25 de maio de 2020.
10. Alnylam Netherlands B.V. . Resumo das Características do Medicamento - Onpattro 2 mg/ml concentrado para solução para perfusão Amesterdão, Países Baixos [April 30, 2024].
11. Weng Y, Xiao H, Zhang J, Liang X-J, Huang Y. RNAi therapeutic and its innovative biotechnological evolution. Biotechnology Advances. 2019;37(5):801-25.
12. Suzuki Y, Ishihara H. Difference in the lipid nanoparticle technology employed in three approved siRNA (Patisiran) and mRNA (COVID-19 vaccine) drugs. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. 2021;41.
13. Kalola UK, Pellegrini MV. Patisiran. StatPearls. Treasure Island (FL)2024.
14. Kristen AV, Ajroud-Driss S, Conceição I, Gorevic P, Kyriakides T, Obici L. Patisiran, an RNAi Therapeutic for the Treatment of Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. Neurodegenerative Disease Management. 2018;9(1):5-23.
15. Frampton JE. Isatuximab: A Review of Its Use in Multiple Myeloma. Targeted Oncology. 2021;16(5):675-86.
16. Isatuximab: Uses, interactions, mechanism of action DrugBank [April 17, 2024]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB14811>.
17. Sanofi Winthrop Industrie. Resumo das Características do Medicamento - SARCLISA 20 mg/mL concentrado para solução para perfusão Gentilly, France [April 17, 2024].
18. Oncology Regulatory Review 2023: U.S. Food And Drug Administration; [April 17, 2024]. Available from: <https://www.fda.gov/about-fda/2023-oce-annual-report/oncology-regulatory-review-2023>.
19. Norma nº 018/2016 de 30/12/2016, atualizada a 01/03/2024 - Reconciliação da Medicação: Direção-Geral de Saúde; [April 23, 2024]. Available from: <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-182016-de-30122016-atualizada-a-01032024.aspx>.
20. Jourdi G, Godier A, Lordkipanidzé M, Marquis-Gravel G, Gaussem P. Antiplatelet Therapy for Atherothrombotic Disease in 2022—From Population to Patient-Centered Approaches. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022;9.
21. Espinola-Klein C. When and How to Combine Antiplatelet and Anticoagulant Drugs? Hämostaseologie. 2022;42(01):073-9.

22. Bultas J. Antiplatelet therapy - a pharmacologist's perspective. *Cor et Vasa*. 2013;55(2):e86-e94.
23. Iqbal AM, Lopez RA, Hai O. Antiplatelet Medications. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
24. Eikelboom JW, Hirsh J, Spencer FA, Baglin TP, Weitz JL. Antiplatelet Drugs. *Chest*. 2012;141(2):e89S-e119S.
25. Epoprostenol: Uses, interactions, mechanism of action DrugBank [April 29, 2024]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01240>.
26. Hew MR, Gerriets V. Prostaglandin E1. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
27. Iqbal AM, Lopez RA, Hai O. Antiplatelet medications *StatPearls - NCBI Bookshelf* [April 29, 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537062/#:~:text=Glycoprotein%20platelet%20inhibitor%20work%20by,used%20as%20short%2Dterm%20therapy>.
28. Jourdi G, Lordkipanidzé M, Philippe A, Bachelot-Loza C, Gaussem P. Current and Novel Antiplatelet Therapies for the Treatment of Cardiovascular Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(23).
29. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutrition Research*. 2021;89:23-34.
30. Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, Fox MR. Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*. 2019;68(11):2080-91.
31. Dominguez-Jimenez JL, Fernandez-Suarez A, Ruiz-Tajuelos S, Puente-Gutierrez JJ, Cerezo-Ruiz A. Lactose tolerance test shortened to 30 minutes: An exploratory study of its feasibility and impact. *Rev Esp Enferm Dig*. 2014;106(6):381-5.
32. Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, Campanale MC, Cesario V, Montalto M, et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17 Suppl 2:18-25.
33. Garnacho Saucedo GM, Salido Vallejo R, Moreno Giménez JC. Effects of solar radiation and an update on photoprotection. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2020;92(6):377.e1-.e9.
34. Gilaberte Y, Carrascosa JM. Sun Protection in Children: Realities and Challenges. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2014;105(3):253-62.
35. D'Orazio J, Jarrett S, Amaro-Ortiz A, Scott T. UV Radiation and the Skin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(6):12222-48.
36. Volkmer B, Greinert R. UV and Children's skin. *Progress in Biophysics and Molecular Biology*. 2011;107(3):386-8.
37. de Melo NR. Estrogen-Free Oral Hormonal Contraception: Benefits of the Progestin-Only Pill. *Women's Health*. 2010;6(5):721-35.
38. Dragoman MV. The combined oral contraceptive pill- recent developments, risks and benefits. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2014;28(6):825-34.
39. Cooper DB, Patel P. Oral Contraceptive Pills. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2024.
40. Shukla A, Jamwal R, Bala K. Adverse Effect of Combined Oral Contraceptive Pills. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2016;10(1).
41. Depressive disorder (depression): World Health Organization (WHO); [September 11, 2024]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
42. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9(1).
43. 7.2% of people in the EU suffer from chronic depression: Eurostat; 2021 [September 11, 2024]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20210910-1>.
44. Jesulola E, Micalos P, Baguley IJ. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? *Behav Brain Res*. 2018;341:79-90.
45. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. *Dialogues Clin Neurosci*. 2002;4(1):7-20.

46. Kasper S, Hamon M. Beyond the monoaminergic hypothesis: Agomelatine, a new antidepressant with an innovative mechanism of action. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2009;10(2):117-26.
47. Sansone RA, Sansone LA. Agomelatine: a novel antidepressant. *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(11):10-4.
48. Manikandan S. Agomelatine: A novel melatonergic antidepressant. *J Pharmacol Pharmacother*. 2010;1(2):122-3.
49. Pitsillou E, Bresnahan SM, Kagarakis EA, Wijoyo SJ, Liang J, Hung A, et al. The cellular and molecular basis of major depressive disorder: towards a unified model for understanding clinical depression. *Molecular Biology Reports*. 2019;47(1):753-70.
50. DSM-5 Changes: Implications for Child Serious Emotional Disturbance NCBI Bookshelf: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; [September 16, 2024]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519712/table/ch3.t5/>.
51. Deo N, Redpath G. Serotonin Receptor and Transporter Endocytosis Is an Important Factor in the Cellular Basis of Depression and Anxiety. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2022;15.
52. Nemeroff CB, Owens MJ. Role of serotonin in the pathophysiology of depression: focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry*. 1994;40(2):288-95.
53. Varintra P, Liu IY. Molecular basis for the association between depression and circadian rhythm. *Ci Ji Yi Xue Za Zhi*. 2019;31(2):67-72.
54. de Leeuw M, Verhoeve SI, van der Wee NJA, van Hemert AM, Vreugdenhil E, Coomans CP. The role of the circadian system in the etiology of depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2023;153.
55. Germain A, Kupfer DJ. Circadian rhythm disturbances in depression. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2008;23(7):571-85.
56. Daut RA, Fonken LK. Circadian regulation of depression: A role for serotonin. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2019;54.
57. Rodríguez-Santana C, Florido J, Martínez-Ruiz L, López-Rodríguez A, Acuña-Castroviejo D, Escames G. Role of Melatonin in Cancer: Effect on Clock Genes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3).
58. De Berardis D, Marini S, Fornaro M, Srinivasan V, Iasevoli F, Tomasetti C, et al. The Melatonergic System in Mood and Anxiety Disorders and the Role of Agomelatine: Implications for Clinical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2013;14(6):12458-83.
59. Cecon E, Oishi A, Jockers R. Melatonin receptors: molecular pharmacology and signalling in the context of system bias. *British Journal of Pharmacology*. 2017;175(16):3263-80.
60. Les Laboratoires Servier. Resumo das Características do Medicamento - Valdoxan 25 mg comprimidos revestidos por película. France [September 18, 2024].
61. Agomelatine: Uses, interactions, mechanism of action DrugBank [September 18, 2024]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB06594>.
62. Li C, Xu J, Zheng Y, Chen G, Wang J, Ma L, et al. Bioequivalence and Pharmacokinetic Profiles of Agomelatine 25-mg Tablets in Healthy Chinese Subjects: A Four-Way Replicate Crossover Study Demonstrating High Intra- and Inter-Individual Variations. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 2017;65(6):524-9.
63. Stahl SM. Mechanism of action of agomelatine: a novel antidepressant exploiting synergy between monoaminergic and melatonergic properties. *CNS Spectrums*. 2014;19(3):207-12.
64. Plesnicar BK. Efficacy and tolerability of agomelatine in the treatment of depression. *Patient Preference and Adherence*. 2014.
65. Guardiola-Lemaitre B, De Bodinat C, Delagrèze P, Millan MJ, Munoz C, Mocaër E. Agomelatine: mechanism of action and pharmacological profile in relation to antidepressant properties. *British Journal of Pharmacology*. 2014;171(15):3604-19.
66. Greasley PJ, Clapham JC. Inverse agonism or neutral antagonism at G-protein coupled receptors: A medicinal chemistry challenge worth pursuing? *European Journal of Pharmacology*. 2006;553(1-3):1-9.

67. Zupancic M, Guilleminault C. Agomelatine. *CNS Drugs*. 2006;20(12):981-92.
68. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, Adamah-Biassi EB, Popovska-Gorevski M, Dubocovich ML. MT1 and MT2 Melatonin Receptors: A Therapeutic Perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2016;56:361-83.
69. Maddukuri RK, Hema C, Sri Tejaswi K, Venkata Mounika M, Vegesana BP. Antidepressant efficacy of Agomelatine: Meta-analysis of placebo controlled and active comparator studies. *Asian Journal of Psychiatry*. 2021;65.
70. Guo YH, Zhou L, Cui ZA, Wang J, Zhang L, Xu T, et al. Efficacy and safety of agomelatine in the treatment of patients with depressive disorder: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(45):e35871.
71. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1):81.
72. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. 2021;397(10281):1301-15.
73. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
74. Rendon A, Schakel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6).
75. Kim GK. The rationale behind topical vitamin d analogs in the treatment of psoriasis: where does topical calcitriol fit in? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(8):46-53.
76. Wu M, Dai C, Zeng F. Cellular Mechanisms of Psoriasis Pathogenesis: A Systemic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2503-15.
77. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. Immunology of Psoriasis. *Annual Review of Immunology*. 2014;32(1):227-55.
78. Wolverton SE, Wu JJ. *Comprehensive Dermatologic Drug Therapy*: Elsevier; 2019.
79. Elmetts CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(2):432-70.
80. Belorusova AY, Rochel N. Structural Studies of Vitamin D Nuclear Receptor Ligand-Binding Properties. *Vitamin D Hormone. Vitamins & Hormones* 2016. p. 83-116.
81. Dominguez LJ, Farruggia M, Veronese N, Barbagallo M. Vitamin D Sources, Metabolism, and Deficiency: Available Compounds and Guidelines for Its Treatment. *Metabolites*. 2021;11(4).
82. Tremezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol*. 2011;3(3):180-6.
83. Brożyna AA, Slominski RM, Nedoszytko B, Zmijewski MA, Slominski AT. Vitamin D Signaling in Psoriasis: Pathogenesis and Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(15).
84. Gisondi P, Gracia-Cazaña T, Kurzen H, Galván J. Calcipotriol/Betamethasone Dipropionate for the Treatment of Psoriasis: Mechanism of Action and Evidence of Efficacy and Safety versus Topical Corticosteroids. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(15).
85. Lebwohl M, Menter A, Weiss J, Clark SD, Flores J, Powers J, et al. Calcitriol 3 microg/g ointment in the management of mild to moderate plaque type psoriasis: results from 2 placebo-controlled, multicenter, randomized double-blind, clinical studies. *J Drugs Dermatol*. 2007;6(4):428-35.
86. Kircik L. Efficacy and safety of topical calcitriol 3 microg/g ointment, a new topical therapy for chronic plaque psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2009;8(8 Suppl):s9-16.
87. Efficacy and safety of calcitriol ointment 3 micrograms/g for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007;56(2).
88. Peters DC, Balfour JA. Tacalcitol. *Drugs*. 1997;54(2):265-71.
89. Van De Kerkhof PCM, Werfel T, Hausten U, Luger T, Czarnetzki BM, Niemann R, et al. Tacalcitol ointment in the treatment of psoriasis vulgaris: a multicentre, placebo-controlled, double-blind study on efficacy and safety. *British Journal of Dermatology*. 1996;135(5):758-65.

90. Van De Kerkhof PCM, Berth-Jones J, Griffiths CEM, Harrison PV, Honigsmann H, Marks R, et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2002;146(3):414-22.
91. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000;320(7240):963-7.

Anexos

Anexo 1. Certificado de formação “ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)”.



Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

RITA MOREIRA

has completed the e-learning course

**ICH BOAS PRÁTICAS
CLÍNICAS E6 (R2)**

with a score of

100%

on

16/04/2024

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by
the following organisations and institutions

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning
Certificate Number 4d9eb7a2-f188-481c-ae30-148482f59a16 Version number 0

Anexo 2. Ficha informativa sobre o isatuximab.



SNS SERVIÇO NACIONAL
DE SAÚDE



Medicamento Novo

110004830 - isatuximab inj. 20mg/mL 100mg/5mL [j][ctx][ae-cft]

110004831 - isatuximab inj. 20mg/mL 500mg/25mL [j][ctx][ae-cft]

DCI	Isatuximab
Dosagem	20 mg/mL
Forma Farmacêutica	Concentrado para solução para perfusão
Via de administração	Via intravenosa
Apresentação	Frasco para injetáveis de 5 mL de concentrado contendo 100 mg de isatuximab. Frasco para injetáveis de 25 mL de concentrado contendo 500 mg de isatuximab.

Composição qualitativa

Isatuximab é um anticorpo monoclonal (mAb) de imunoglobulina G1 (IgG1) produzido a partir de uma linha celular de mamíferos (Ovário de Hamster Chinês, CHO).

Indicações terapêuticas

O isatuximab está indicado:

- Em combinação com pomalidomida e dexametasona: no tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo em recidiva e refratário que receberam pelo menos duas terapêuticas anteriores, incluindo lenalidomida e um inibidor do proteosoma e que demonstraram progressão de doença na última terapêutica.
- Em combinação com carfilzomib e dexametasona: para o tratamento de doentes adultos com mieloma múltiplo que tenham recebido pelo menos uma terapêutica anterior.

Posologia

A dose recomendada de isatuximab, para as duas indicações terapêuticas, é de 10 mg/kg de peso corporal, segundo o esquema posológico da tabela abaixo, em que cada ciclo corresponde a um período de 28 dias.

Ciclos	Cronograma de dosagem
Ciclo 1	Dias 1, 8, 15 e 22 (semanalmente)
Ciclo 2 e seguintes	Dias 1, 15 (a cada 2 semanas)

Até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A pré-medicação deve ser administrada 15-60 minutos antes do início da perfusão:

- Paracetamol (1000 mg) por via oral (ou equivalente).
- Cetirizina (10 mg) por via oral, pelo menos nas primeiras 4 perfusões.
- Dexametasona – as doses abaixo recomendadas correspondem à dose total de dexametasona:
 - Em combinação com isatuximab e pomalidomida: 40 mg por via oral ou intravenosa (ou 20 mg para doentes $\geq$ 75 anos de idade).
 - Em combinação com isatuximab e carfilzomib: 20 mg (via intravenosa nos dias das perfusões e por via oral nos restantes dias).

Instruções para a preparação

Solução incolor a ligeiramente amarela, essencialmente livre de partículas visíveis.

De um saco de 250mL de solução para perfusão de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%), retirar um volume igual ao volume necessário de concentrado de isatuximab a adicionar.

Adicionar o volume de concentrado de isatuximab calculado ($V_i = 250$ ml).

Inverter cuidadosamente para homogeneizar a solução diluída. Não agitar.

Administração

Administração por via intravenosa após diluição, utilizando um sistema de perfusão com filtração em linha de 0,22 micrómetros.

Taxas de perfusão:

	Volume de diluição	Taxa inicial	Ausência de reação à perfusão	Aumento da taxa	Taxa máxima
Primeira perfusão	250 mL	25 mL/hora	Durante 60 minutos	25 mL/hora a cada 30 minutos	150 mL/hora
Segunda perfusão	250 mL	50 mL/hora	Durante 30 minutos	50 mL/hora durante 30 minutos, depois aumentar em 100 mL/hora	200 mL/hora
Perfusões subsequentes	250 mL	200 mL/hora	—	—	200 mL/hora

O aumento progressivo da taxa de perfusão deve ser considerado apenas na ausência de reações à perfusão.

Aquando da ocorrência de reações relacionadas com a perfusão (RRPs) que requeiram intervenção, deverá ser considerada a interrupção temporária da perfusão e a administração de medicamentos sintomáticos adicionais. Posteriormente à melhoria de sintomas, a perfusão poderá ser retomada a metade da taxa de perfusão inicial com monitorização e medidas de suporte necessárias. Se os RRP's não forem recorrentes após 30 minutos, poderá ser retomada a taxa inicial e aumentada de forma progressiva como indicado na tabela. Caso se verifique persistência ou agravamento dos sintomas o tratamento deve ser descontinuado e administrada terapêutica de suporte adicional.

Conservação

Conservar no frigorífico (2°C a 8°C).

Manter na embalagem original para proteção da luz.

Estabilidade da solução diluída

A estabilidade química e física em utilização foi demonstrada durante 48 horas de 2°C a 8°C, seguido de 8 horas (incluindo tempo de perfusão) à temperatura ambiente (15°C a 25°C).

Não é necessária proteção contra a luz.

Rita Moreira

RCM consultado em 04/2024

Anexo 3. Tabela sobre antiagregantes plaquetários.

ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS

Substância ativa/DCI	Mecanismo de ação	Dosagem	Via de administração	Posologia	Observações	RCMs
Acetilsalicilato de lisina	Inibidor irreversível COX-1	180mg (eq 100mg AAS)	Oral	1 saqueta/dia	Pode ser dissolvida em água, sumo de fruta ou leite.	Aspegic®
Ácido acetilsalicílico	Inibidor irreversível COX-1	75mg; 100mg; 150mg	Oral	75 a 325mg 1x dia	—	Tromalyt GR®, ASP®, AAS®
Alprostadilo	Prostaglandina E1	0,02mg; 0,02mg/ml	Intravenosa	0,04mg 2x dia ou 0,06mg 1x dia	A administração deve ter duração de 2-3h	Valoprost®
		0,5 mg/ml	Intravenosa	0,1µg/kg/min	Posologia pode ser aumentada até 0,4µg/kg/min	Prostin Vr®
Cangrelor	Antagonista reversível P2Y ₁₂	50mg (após diluição: 200µg/ml)	Intravenosa	Bólus: 30µg/kg Perfusão: 4µg/kg/min	Início antes da ICP Duração: mín 2h e máx 4h	Kengrexal®
Cilostazol	Inibidor PDE III	100mg	Oral	100mg 2x dia	Administrações 30min antes do pequeno-almoço e do jantar	Cilostazol Ferrer® MG

Substância ativa/DCI	Mecanismo de ação	Dosagem	Via de administração	Posologia	Observações	RCMs
Clopidogrel	Antagonista irreversível P2Y ₁₂	75mg; 300mg	Oral	Dose de carga: 300mg 75mg 1x dia	—	Plavix®
Dipiridamol	Inibidor PDE e recaptção de adenosina	25mg; 75mg	Oral	300 a 450mg (máx 600mg)	Dose diária deve ser fracionada	Persantin®
Epoprostenol	Prostaciclina (PGI ₂)	0,05mg; 0,5mg; 1,5mg	Intravenosa	Dose curta duração: 2ng/kg/min	Ajustes com incrementos de 2ng/kg/min a cada 15 min	Veletri®
				Perfusões prolongadas: menos 4ng/kg/min da dose curta duração	Dose mín: 1ng/kg/min Ajustes de 1 a 2ng/kg/min se necessário	
Eptifibatida	Antagonista GP IIb/IIIa	20mg/10ml; 75mg/100ml	Intravenosa	Bólus: 180µg/kg Perfusão: 2µg/kg/min (máx 72h)	ICP: continuar perfusão 20 a 24h após para atingir duração máx de 96h	Integrilin®
Iloprost	Análogo da prostaciclina	50µg/0.5ml	Intravenosa	0,5 a 2,0 ng/kg/min durante 6 h/dia	O tratamento deve ter uma duração de 4 semanas	Ilomedin®
		10µg/ml; 20µg/ml	Inalatória	2,5 ou 5µg 6 a 9x dia	—	Ventavis®

Substância ativa/DCI	Mecanismo de ação	Dosagem	Via de administração	Posologia	Observações	RCMs
Indobufeno	Inibidor reversível COX-1	200mg	Oral	200 a 400 mg 2x dia	Após o pequeno almoço e o jantar	Ibustrin®
Prasugrel	Antagonista irreversível P2Y ₁₂	5mg; 10mg	Oral	Dose de carga: 60mg 10mg 1x dia	–	Efient®
Selexipag	Agonista IP	100µg; 200µg; 400µg; 600µg; 800µg; 1000µg; 1200µg; 1400µg; 1600 µg	Oral	200 a 1600µg 12/12 h	Dose de manutenção individual deve iniciar em 200µg e ajustada com incrementos de 200µg 2x dia por semana	Upravi®
Ticagrelor	Antagonista reversível P2Y ₁₂	60mg; 90mg	Oral	[SCA] Dose de carga: 180mg 90mg 2x dia	Tratamento é recomendado durante 12 meses	Brilique®
				[EM] 60mg 2x dia	–	
Ticlopidina	Antagonista irreversível P2Y ₁₂	250mg	Oral	250mg 2x dia	Deve ser administrado durante as refeições	Ticlopidina GP® MG

Substância ativa/DCI	Mecanismo de ação	Dosagem	Via de administração	Posologia	Observações	RCMs
Tirofibanó	Antagonista GP IIb/IIIa	50µg/ml	Intravenosa	[SCA-SST] Dose inicial: 0,4µg/kg/min (30min) Dose manutenção: 0,1µg/kg/min	–	Tirofibanó Sandoz® MG
				[PCI] Bólus: 25µg/3min Perfusão: 0,15µg/kg/min (18-24h)	Duração máx 48h	
Treprostinilo	Análogo da prostaciclina	1mg/ml; 2,5mg/ml; 5mg/ml; 10mg/ml	Intravenosa ou subcutânea	Taxa perfusão inicial 1,25ng/kg/min ou 0,625 ng/kg/min se mal tolerado	Dose deve ser ajustada para o indivíduo em incrementos de 1,25ng/kg/min por semana durante 4 semanas e 2,5ng/kg/min após	Remodulin®
Triflusal	Inibidor irreversível COX-1 Inibidor PDE	300mg	Oral	600 ou 900mg /dia em doses fracionadas	Deve ser administrado durante as refeições	Tecnosal®

Siglas: ICP - intervenção coronária percutânea; SCA - síndromes coronárias agudas; EM - enfarte do miocárdio; PCI - intervenção coronária percutânea; SCA-SST - síndromes coronárias agudas sem elevação do ST; COX-1 - ciclooxigenase-1; PDE - fosfodiesterases; GP - glicoproteína.

Legenda:

Inibidores da COX-1 Prostaglandinas e análogos Inibidores de PDE Antagonistas dos recetores P2Y₁₂ Antagonistas GP IIb/IIIa

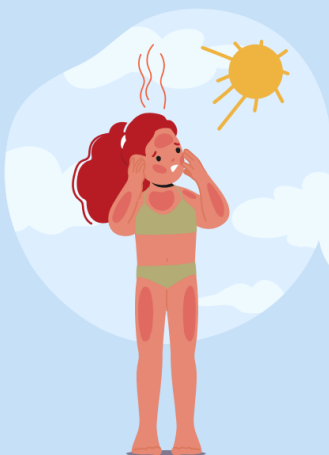
Anexo 4. Apresentação a crianças sobre proteção solar.



A pele das crianças é
mais sensível e mais
fina, por isso é
menos protegida
dos raios do sol



Já alguma vez
tiveste uma
queimadura
solar?



Como nos podemos proteger?



Que protetor devemos usar?



Elevada proteção



Resistente à água

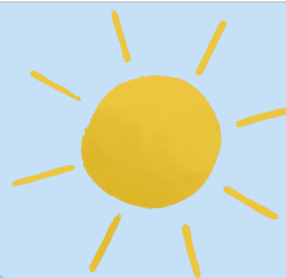


Adequado a crianças

Quando é que devemos pôr o protetor solar?



Só uma vez chega?



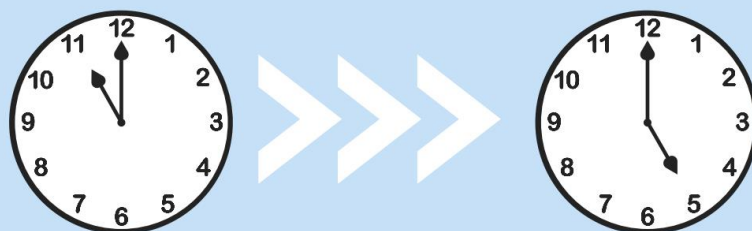
Quanto protetor solar é preciso?

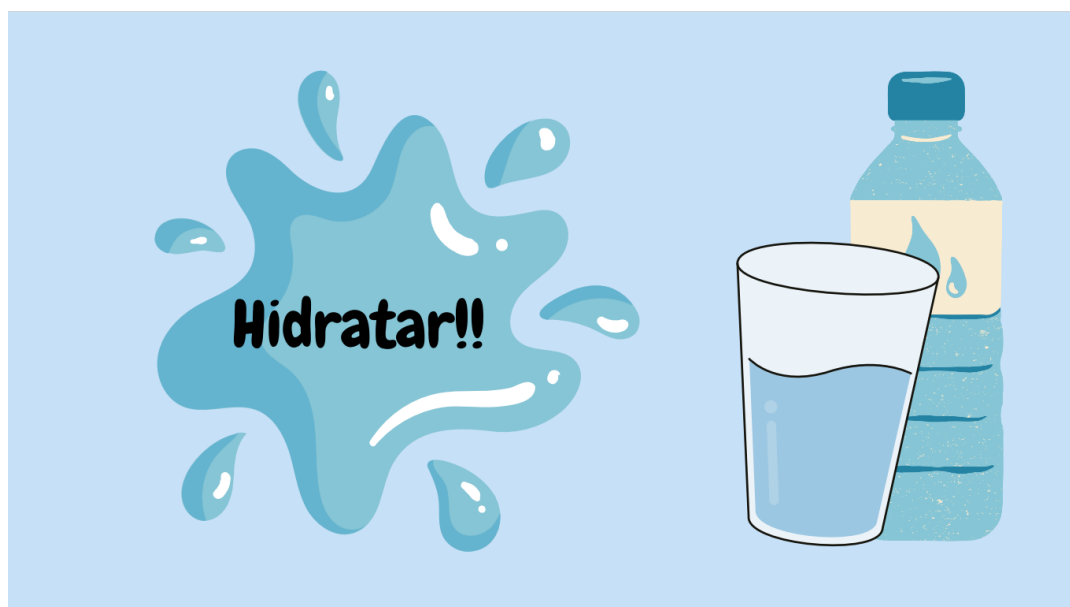


Não esquecer!

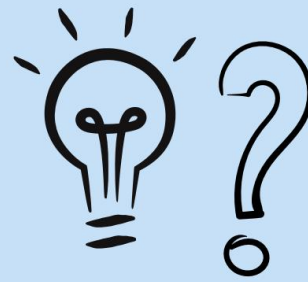


**Quando é que os raios
solares estão mais fortes?**





DÚVIDAS



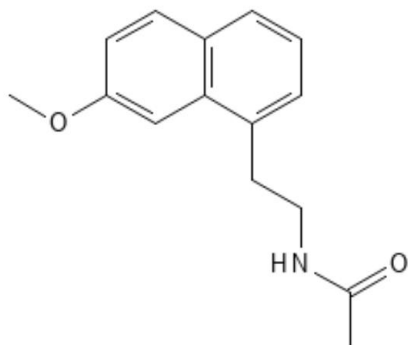
Obrigada



FARMÁCIA
SOUSA BEIRÃO



Anexo 5. Apresentação da formação interna à equipa da Farmácia Sousa Beirão do tema de desenvolvimento “Agomelatina no tratamento da depressão”.



AGOMELATINA no tratamento da depressão

Estágio curricular em
farmácia comunitária

Rita Moreira

Depressão

A depressão é descrita através de alterações de humor, cognitivas e físicas durante episódios de no mínimo 2 semanas em que pelo menos 5 dos seguintes sintomas devem estar presentes:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none">→ Humor deprimido→ Anedonia• Perda ou aumento de peso• Cansaço• Sentimentos de inutilidade e culpa | <ul style="list-style-type: none">• Dificuldade de concentração• Agitação ou atraso psicomotor• Perturbações do sono (insónia e hipersónia)• Pensamentos suicidas recorrentes |
|--|--|

280 milhões

de pessoas sofrem de depressão e este número tem aumentado ao longo dos anos.

Constitui um fator de risco para o desenvolvimento de outras patologias assim como piora o seu prognóstico.

Hipótese monoaminérgica

Disponibilidade reduzida de neurotransmissores monoaminérgicos (serotonina, dopamina e norepineferina)

→ Diminuição da neurotransmissão;

→ Presença de depressão e alterações de funções somáticas e cognitivas.

- Aumento da ação da monoaminoxidase;
- Aumento da reabsorção e *turnover*;
- Anomalias na transmissão de sinal.

O papel do ritmo circadiano

Perturbações do sono:

- Estão presentes em 90% dos doentes com depressão;
- Podem prever a recorrência de depressão;
- Estão associados a um risco acrescido de suicídio.

Estão presentes alterações na temperatura corporal e em níveis de hormonas como o cortisol e a melatonina.

O ritmo circadiano regula também a síntese e transporte cíclico de monoaminas.

Agomelatina

Posologia

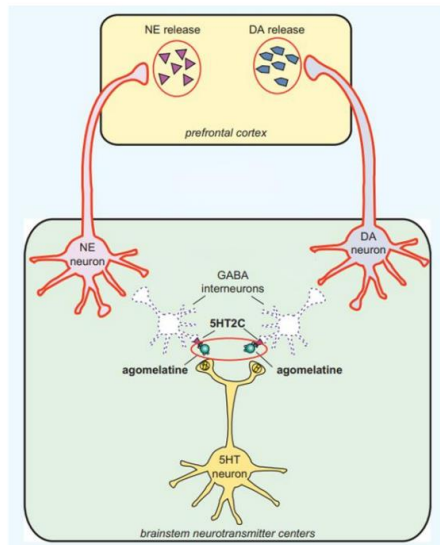
A administração é feita via oral ao deitar de 25 mg. A dose pode ser aumentada para 50 mg.

Interações

A coadministração de medicamentos que interagem com o CYP1A2 é contraindicada.

Efeitos 2^{os}

Mais comuns são cefaleias, náuseas, diarreias e tonturas.
→ Risco de lesão hepática.



Mecanismo de ação

A agomelatina é um **antagonista seletivo neutro dos recetores 5-HT_{2C}**.

Aumento de dopamina e norepinefrina.

Não há alteração da concentração de serotonina extracelular → Não ocorre síndrome serotoninérgica.

Mecanismo de ação

Agonista MT₁ e MT₂

Propriedades de resincronização do ritmo circadiano e melhoria do sono.
→ Afinidade semelhante à melatonina.

Sinergismo

Existência de heterodímeros entre os recetores MT₁ e MT₂ e o recetor 5-HT_{2C} que potencia a ação da agomelatina.

Obrigada
pela atenção!



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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