



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana Barros Vidal

M

2023-2024

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

Relatório de Estágio Curricular

Joana Barros Vidal



Istituto Nazionale dei Tumori



Farmácia Borralho

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

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Vito Ladisa

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Maria José Mendonça

Novembro 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 nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de Novembro de 2024

Joana Barros Vidal

Resumo

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) representa a etapa final e integradora do percurso académico, permitindo aplicar o conhecimento teórico em situações práticas, com o objetivo de promover a saúde dos doentes. O presente relatório descreve o percurso e as experiências vividas ao longo de seis meses de estágio, realizados no *Istituto Nazionale dei Tumori* e na Farmácia Borralho. Ao longo deste período foi possível adquirir novos conhecimentos, desenvolver competências e recordar conteúdos já abordados durante a formação académica.

Este documento está dividido em duas partes. A primeira parte descreve o estágio em Farmácia Hospitalar e em Farmácia Comunitária, detalhando as atividades e as competências adquiridas em cada contexto. No estágio hospitalar, foram desenvolvidas atividades nos Serviços Farmacêuticos, tais como: “Production Unit – Preparation of Rituximab”; “Clinical Trails – Oral Medication Dispensation”; “Galenic Pharmacy – Ondansetron Syrup” e “Distribution Unit – Epcoritamab Research”. No estágio em Farmácia Comunitária, as atividades incluíram: Rastreio de Intolerância à Lactose; Métodos Contracetivos de Emergência – Orientação em Farmácia e Serviço de Revisão da Medicação.

A segunda parte do relatório é dedicada a temas científicos abordados durante o estágio em Farmácia Comunitária, refletindo questões surgidas no atendimento ao público. O primeiro tema centra-se no uso da melatonina como tratamento emergente para a insónia, enquanto o segundo explora os tratamentos tópicos e orais para a acne, incluindo o recente tratamento aprovado pela FDA, o CABTREO®.

Este relatório pretendeu oferecer uma visão abrangente da experiência formativa adquirida ao longo destes meses, evidenciando os conhecimentos científicos e competências desenvolvidas nas atividades práticas e pesquisas realizadas, e reforçando a importância destas para uma atividade farmacêutica adequada.

Abstract

The curricular internship of Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) represents the final, integrative phase of the academic journey, enabling the application of theoretical knowledge to practical situations with the goal of promoting patient health. This report describes the journey and experiences over six months of internship, conducted at the Istituto Nazionale dei Tumori and Farmácia Borralho. Throughout this period, it was possible to gain new knowledge, develop skills, and revisit content previously covered in academic training.

This document is divided into two parts. The first part describes the internship experiences in both Hospital Pharmacy and Community Pharmacy, detailing the activities and skills acquired in each context. In the hospital internship, activities in the Pharmaceutical Services included: “Production Unit – Preparation of Rituximab”; “Clinical Trials – Oral Medication Dispensation”; “Galenic Pharmacy – Ondansetron Syrup” and “Distribution Unit – Epcoritamab Research”. In the Community Pharmacy internship, activities included: Lactose Intolerance Screening; Emergency Contraceptive Methods – Pharmacy Guidance, and Medication Review Service.

The second part of the report is dedicated to scientific topics addressed during the Community Pharmacy internship, reflecting questions that arose while serving the public. The first topic focuses on the use of melatonin as an emerging treatment for insomnia, while the second explores topical and oral treatments for acne, including the recently FDA-approved treatment, CABTREO®.

Thus, this report provides a comprehensive view of the formative experience gained over these months, highlighting the scientific knowledge and skills developed through practical activities and research, and reinforcing their importance for effective pharmaceutical practice.

Agradecimentos

Sempre ouvi dizer que os anos de faculdade seriam os melhores anos da minha vida. Graças a toda a gente que neles me acompanhou, consigo dizer que até agora, o foram. 5 anos de histórias para relembrar, desabafos, noites não dormidas, experiências que nunca sonharia viver. Resta-me assim agradecer a quem me ajudou a crescer e tornar-me na pessoa que sou hoje.

Primeiro de tudo, agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os docentes e não docentes que me acolheram ao longo destes 5 anos, e principalmente à Professora Doutora Susana Casal, por todo o apoio durante o período de estágio, e toda a paciência nos prazos a tratar.

Agradecer também a toda a equipa do INT, que me proporcionou uma experiência inigualável, através do esforço da interação e conhecimento intercultural.

Agradecer à Farmácia Borralho e toda a sua equipa, por me terem feito sentir parte da dinâmica desde o primeiro dia, com um agradecimento especial à Dra. Maria José Mendonça por tudo o que me ensinou.

Uma vez que não se agradece em praxe, reforço a influência que a Praxe de Farmácia teve na minha educação e evolução pessoal através dos momentos vivenciados e pessoas conhecidas. Um beijinho especial à Tunes, por ter estado sempre presente, mesmo já mais longe.

Um brinde às da fome, por serem mais do que uma tuna. Por me ensinarem que a vida pode ser um show difícil, mas que se torna mais bela e vencedora ao som de soalhas e gargalhadas, mesmo quando tudo parece torcido. Que na música está também a amizade, e que cada uma de nós consegue fazer uma diferença do tamanho do mundo, desde que estejamos juntas. Um agradecimento especial às que são minhas, a quem servir a carapuça. Foi um orgulho trabalharmos para fazer mostrar a toda a gente quem são as

Sirigaitas, e que somos a tuna mais barulhenta e alegre. Por cada ensaio em que o resto estava mal, obrigada por me fazerem sorrir.

À Missão País de Farmácia, um projeto ainda tão pequeno e ao mesmo tempo tão grande. Agradeço por me ajudar a manter a fé acesa, e a conhecer tanta gente num contexto diferente. Pelos vários anos de experiência, e por me permitir manter orgulhosa de ter feito parte, mesmo já passado algum tempo.

Aos meus amigos, de tantos grupos e nenhum ao mesmo tempo, por não serem precisos abraços para estarmos lá uns para os outros. Um obrigada especial às que partilharam casa comigo, que foram abrigo nos momentos difíceis, e sorriso nos melhores. Por cada conversa estúpida e gargalhada despropositada. Por cada hora de estudo e de conversa e de festa que vivemos. Obrigada por nos termos conhecido, por nos termos aturado. Por tantos momentos juntos, e mais finos ao longo da vida, gosto de vocês.

Obrigada a ti, Gabriel, que sempre me mostraste que quando tudo parece difícil há sempre um lado mais calmo e que foste a companhia em cada momento.

Um obrigada a toda a minha família, que me apoiou ao longo de um curso que já está no sangue, e em especial aos meus pais, por terem sido o maior apoio durante estes 5 anos, independentemente das circunstâncias. Foi um orgulho estudar na vossa Faculdade, onde fui vendo que deixaram a vossa marca. Por todas as experiências que me permitiram e incentivaram a viver, obrigada.

Por fim, mas não menos importante, agradeço a Deus. Tal como quem me conhece sabe, por me acompanhar ao longo do curso, dando-me força para não me afastar Dele.

Foram apenas 5 anos. Passaram tão rápido mas tão devagar. A única certeza é que nada ficou esquecido e nada ficou por viver.

Índice Geral

Declaração de Integridade.....	iii
Resumo	iv
Abstract	v
Agradecimentos	vi
Índice de Figuras	ix
Índice de Tabelas	ix
Índice de Anexos	ix
Lista de abreviaturas.....	x
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar.....	1
1 - Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação.....	2
3 - Exemplo de atividades desenvolvidas	3
SECÇÃO B – Farmácia Comunitária.....	12
1-Contextualização do estágio curricular	12
2-Cronograma e sua explicação.....	13
3-Exemplo de atividades desenvolvidas	14
PARTE 2 – Temas de desenvolvimento	21
Tema 1 – Uso da Melatonina no Tratamento da Insónia	21
Tema 2 – Doenças Dermatológicas: Acne vulgaris	28
Conclusão global	38
Bibliografia	39
Anexos	45

Índice de Figuras

Figura 1 – Síntese de Melatonina.....	26
Figura 2 – Estruturas químicas dos princípios ativos do Cabtreo® (Clindamicina/Adapaleno/BPO)	35

Índice de Tabelas

Table 1 – Timeline of activities conducted at INT.....	2
Table 2 - Design of the MK-6482-011 Study.....	6
Table 3 - Dosage regimen of Epcoritamab.....	9
Table 4 - Pre-medication regimen for Epcoritamab.....	10
Tabela 5 – Cronograma de atividades desenvolvidas na Farmácia Borralho.....	13
Tabela 6 – Sistema de Graduação da Acne EGSS.....	36

Índice de Anexos

Anexo 1 – Formações realizadas durante o estágio na Farmácia Borralho.....	45
Anexo 2 – Epcoritamab presentation.....	46
Anexo 3 – Ondansetron Preparation Worksheet.....	52

Lista de abreviaturas

AIFA - *Agenzia Italiana del Farmaco*

BZD – Benzodiazepinas

BPO – Peróxido de Benzoílo

CE – Contraceção de Emergência

CcRCC - *advanced clear renal cell carcinoma*

CRS - *Cytokine Release Syndrome*

DIU – Dispositivo Intrauterino de Cobre

DU – *Distribution Unit*

EGSS - *Evaluators Global Severity Score*

FDA – *Food and Drug Administration*

HIOMT - hidroxindol-O-metiltransferase

ICANS - *Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome*

IL – Intolerância à Lactose

INT - *Istituto Nazionale dei Tumori*

IRCCS – *Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico*

IV – *intravenous*

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - medicamentos não sujeitos a receita médica

NAT - enzima N-acetiltransferase

NK - *neurokinin*

NSQ - núcleo supraquiasmático

REM - *Rapid Eye Movement*

SNC – Sistema Nervoso Central

SSN – *Servizio Sanitario Nazionale*

USD – *United States Dollar*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do estágio curricular

The hospital pharmacy internship lasted for three months, from the end of January to April 2024, as part of the ERASMUS+ mobility program at the Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT). This institution is Italy's first oncology hospital and serves as a national and international reference for cancer treatment and research (1).

The Italian Ministry of Health defines the Servizio Sanitario Nazionale as "a system of facilities and services aimed at guaranteeing all citizens equal access to universal and equitable healthcare services" (2). Within this framework, the SSN establishes three essential levels of care: collective prevention and public health (which includes infectious disease surveillance and prevention, chronic disease prevention, veterinary health, food safety, among others), district care, and hospital care. Additionally, the regions of Italy have a certain degree of autonomy in organizing and delivering healthcare services (3).

The INT is part of the Socio-Health System of the Lombardy region, and its various departments are managed under three main directives: administrative, scientific, and healthcare. The hospital pharmacy falls under the healthcare directive. The pharmacy itself is divided into three main units (4), each playing a distinct role within the hospital: the injectable drug preparation unit, the clinical trials unit, and the outpatient drug dispensing unit. The pharmacy has a chief director, with each unit also having a sub-director responsible for its operations.

The importance of a specialized oncology hospital like this one is evident given the significant impact cancer has on the population. The World Health Organization identified cancer as the sixth leading cause of death worldwide in 2021 (5), and in 2023, almost 395,000 new cancer diagnoses were recorded in Italy alone (6). The need for specialized facilities that integrate scientific research into cancer treatment cannot be underestimated.

2-Cronograma e sua explicação

Throughout my internship, I had the opportunity to collaborate with various teams across different sectors at INT. The activities I conducted during my three-month internship are outlined in Table 1.

Table 1 – Timeline of activities conducted at INT

Schedule of activities	February	March	April
	Production Unit	Clinical Trials / Galenic Pharmacy	Distribution Unit
Prescription validation			
Preparation of injectable drugs			
Control of injectable preparations			
Validation and dispensing of prescriptions for injectable drugs			
Dispensing of oral medication			
Management and accounting of experimental drugs			
Galenic preparations			
Control of pharmacy stock			
Dispensing of outpatient medication			
Research on different therapies			

During my first month at the Production Unit, I had the opportunity to observe the sterile preparation of chemotherapy drugs for infusion. These preparations are conducted in rooms with positive pressure to minimize contamination risk, with strict protocols such as requiring the operator to always keep their arms inside the hood. One of my responsibilities in this setting was to verify the materials needed for each preparation.

When chemotherapy preparations were not in progress, I checked the expiration dates on stored infusion bags. Occasionally, when patients missed their treatments, certain prepared drugs would expire and must be discarded. Under the supervision of the lead pharmacist, I also assisted in validating operator-made preparations, which involved confirming photosensitive drugs were stored in yellow bags, checking doses, determining filter requirements, and ensuring each preparation matched the correct patient prescription.

In my second month, I moved to the Clinical Trials Department, which oversees the intake and management of experimental drugs. New experimental drugs are placed in quarantine upon arrival until the pharmaceutical manufacturer authorizes their entry into the system. I was responsible for unpacking and storing these drugs in the quarantine area. However, I only observed the validation process for these drugs due to the high level of responsibility it requires.

I also conducted regular inventory checks of the experimental drugs used in clinical trials. Ensuring accuracy between the drugs received and those administered is essential for maintaining

the integrity of these studies. Additionally, I tracked expiration dates closely; any drugs set to expire within the month were isolated, and the manufacturer's monitor was notified to decide whether to return or dispose of the drugs.

During my last month, I joined the Distribution Unit (DU), where I followed the pharmacists' daily routines. The core responsibilities in DU include receiving medication parcels and dispensing prescribed therapies directly to patients.

After dispensing medications to patients, each transaction is recorded with the Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) to confirm patient receipt. This system allows for close monitoring and facilitates the identification of any missed medication pickups. Pharmacovigilance is another key function in DU, especially because the INT prescribes drugs that are often still in clinical trial phases. Any adverse reactions reported by patients are documented in Vigifarmaco, an AIFA platform that relays this information to the European Medicines Agency for further analysis.

In the DU, I also contributed to the research of recently introduced drugs at INT. There, it was asked of me to consolidate all available information on some of the drugs, and one of my contributions is further detailed in the "Developed Activities" section.

3 - Exemplo de atividades desenvolvidas

Activity 1: Production Unit – Preparation of Rituximab

Overview:

During the first month at INT, I was able to accompany the daily tasks of the Central Production Unit. In this department, the staff are organized by a control station, and various rooms to prepare the chemotherapy. In there, the role of the pharmacist is to validate the prescriptions before sending them to the rooms, to be prepared by the lab technicians. Afterwards, the preparation is analysed by the pharmacist before sending it to the department.

A prescription was made by the hematology outpatient department for Rituximab, 750 mg in 750 ml of saline solution for infusion. Rituximab is a chimeric mouse/human monoclonal antibody produced by genetic engineering that represents a glycosylated immunoglobulin with constant regions of human IgG1 and variable region sequences of mouse light and heavy chains.

The control station confirmed the prescription details and validated the prescription, authorizing one of the rooms to prepare it. One of the operators initiated the procedure with the aid of a device that performs the "double-check" in place of a second operator. To reduce errors, the staff uses a computer program that guides them through each step of the preparation process and provides all the necessary information. This is made possible by the machine's built-in camera, which identifies all the materials being used, along with a scale. These features enable the system

to halt the preparation if a mistake occurs, such as selecting the wrong material or having incorrect volume or weight. The most used software, i.v. SOFT Work List, allows pharmacists and laboratory technicians to remotely monitor, approve, and manage drug preparation processes. Additionally, it can automatically generate an inventory list for each preparation room, streamlining the overall workflow.

Elaboration:

With the help of the software, every time the operator picked some material, a photograph was taken to verify that the procedure was followed. First, the operator chose a saline bag of 750 ml, placing it on the device to register its weight. Then, with a syringe, he took out 75 ml of saline. This part is extremely important to make correctly, since if it is missed it can alter the final volume and therefore its concentration. A syringe with the same volume was used to collect the rituximab needed.

The final bag was then weighed again. The auxiliary device can perform all necessary calculations based on the weighing to confirm that the dose in the final preparation is indeed the one intended in the prescription.

Once the necessary data were confirmed, the auxiliary device printed the label to be added to the preparation, including information such as the intended patient, the infusion rate, storage conditions, preparation date, and expiry date.

The preparation was then sent to the control station, where a pharmacist reviewed the records made by the auxiliary device and confirmed that the preparation was ready for administration, subsequently releasing it.

In addition to the preparation of IV rituximab, there is also a preparation for subcutaneous administration of rituximab. Intrigued by the difference between these two modes of administration, through research with the team, I understood that the subcutaneous administration of 1400 mg of rituximab is used as maintenance therapy in first-line treatment of B-cell non-Hodgkin lymphoma (7).

The main difference between the intravenous (IV) and subcutaneous (SC) administration of rituximab is related to the time of administration, patient convenience, and safety profile.

IV infusion of rituximab can take several hours, especially in the first doses, due to the need to administer it slowly to minimize the risk of adverse reactions, which can be tiring. On the other hand, subcutaneous administration of rituximab is much faster, usually taking about 5 to 7 minutes, which significantly reduces the time the patient needs to spend in the hospital.

In terms of convenience, the former requires venous access, which can be uncomfortable for some patients, especially those with difficult-to-access veins, while the latter is less invasive. Many patients prefer this route as it is less stressful and less time-consuming.

In summary, subcutaneous administration of rituximab offers a more convenient and faster option with a favourable safety profile, especially for patients requiring long-term treatment.

Conclusion:

The extemporaneous preparation of injectable drugs is one of the functions that best distinguishes hospital pharmacy from other sectors of the pharmaceutical profession, particularly community pharmacy. In addition to requiring greater precision (both in terms of dosage and in all requirements that ensure quality and safety), these preparations at the INT often contain drugs that are not marketed in community pharmacies.

Thus, the activity carried out fulfilled the objective of better understanding the environment in which these drugs are prepared, both in terms of technical aspects (the actual preparation) and in relation to the organization of a unit of this calibre (structure, general rules, and routine procedures).

Activity 2: Clinical Trials – Oral Medication Dispensation

Overview:

During the second month of my internship, I was involved in the activities carried out by the hospital's clinical studies department. The institute participates in over two hundred clinical trials, which is a significant aspect of this institution since it is a national and international reference in cancer research and treatment. Therefore, it seems important to highlight the pharmacist's role in this process, which involves controlling all the drugs stored and dispensed for each study, as well as the patient they are intended for, the dosage, and the method of administration.

In this department, the role of the pharmacist is to receive the trial medications, which are already fabricated from the investigation sponsor, take note of every box that comes in or out, and assure that the prescriptions are according to each trial regimen. In some trials, the boxes with the medication have assigned kit numbers, which are specific for each patient. Therefore, in these trials' prescriptions, not only does the doctor write the dosage per day, but it also comes with an email directly from the sponsor, assigning each kit to each patient.

While the process for injectable drugs is already highly digitized (with digital prescriptions and accounting), the same does not apply to oral medications, where prescriptions are still paper based, provided by a responsible nurse, and all study accounting is still done on paper. The hospital is currently addressing this issue and has several studies already in digital format.

Elaboration:

The prescription chosen for this activity pertains to the study MK-6482-011 (8), an open, randomized phase 3 study aimed at evaluating the efficacy and safety of a Belzutifan (MK-6482) (9)

regimen in combination with Lenvatinib (10), versus a Cabozantinib (11) regimen as treatment in participants with advanced clear renal cell carcinoma (ccRCC) who have progressed after prior anti-PD-1/L1 therapy.

This study investigates the combination of several innovative therapeutic agents, as described in table 2. Belzutifan (12), a hypoxia-inducible factor (HIF-2 α) inhibitor that disrupts cell survival under low-oxygen conditions, which are common in renal tumours, is combined with Lenvatinib, a tyrosine kinase inhibitor that targets multiple receptors involved in tumor growth and angiogenesis. Additionally, it evaluates the efficacy of a Cabozantinib regimen, another experimental tyrosine kinase inhibitor, comparing these therapies to determine which approach provides the greatest therapeutic benefit for patients with advanced ccRCC.

Table 2 - Design of the MK-6482-011 Study

Arm	Intervention
Experimental: Arm A	Belzutifan 120 mg oral Lenvatinib 20 mg oral
Active Comparator: Arm B	Cabozantinib 60 mg

A prescription was issued for the drugs assigned to the arm A, for one month of therapy, and a nurse personally delivered it to the pharmacist. The prescription included the following information: study reference numbers, prescribing physician and signature, principal investigator of the study (sometimes also listing co-investigators), patient initials and/or randomization code, prescribed medication, along with its dosage and regimen (all in accordance with the clinical trial protocol). When analysing the prescription, it was noted by the pharmacist that the dosage prescribed of Lenvatinib was only 14 mg per day, less than the 20 mg described in the study information (8). However, confirming with the directions of the sponsor, it was understood that it was a dosage change, required for that patient.

This study requires dispensing according to the assigned kit number, so the pharmacist retrieved and dispensed the kit numbers corresponding to the units to be dispensed and wrote down the batch and expiration date. This process is essential to confirm that the medication can be administered for the time necessary for the treatment. The dispensed units were then handed to the nurse, who signed the prescription, and took them to the respective department and delivered them to the patient. The prescription was kept by the pharmacist, who must always record the dispensing in the appropriate paper document.

Conclusion:

The recording of all operations, including the receipt of drugs corresponding to each study as well as each dispensation, is a crucial task for any site participating in a clinical trial. Maintaining records of these operations is essential to ensure the reliability and reproducibility of the study, as well as to assist in investigations if a serious situation arises.

The entire process of discovering, developing, and applying new drugs is one of the most fascinating aspects of the pharmaceutical field. However, expanding knowledge and possibilities of the currently available therapeutic arsenal remains crucial, not only to treat a wider range of diseases but also to personalize therapy potentially better. This personalization, particularly in oncology, has become increasingly important in recent years due to the resistance to conventional therapy.

Activity 3: Galenic Pharmacy – Ondansetron Syrup**Overview:**

At the Galenic Department of INT, the primary role of the pharmacist is the preparation of compounded medications. This often occurs in the paediatric context, as the dosages and/or pharmaceutical forms commercially available may not always be the most suitable for these patients.

During my time at the Department of Clinical Studies, I was also able to observe the activities at the Galenic Pharmacy Department, where I was tasked with preparing an oral suspension of ondansetron, 0.8 mg/ml, for a child hospitalized in the institute's paediatric unit undergoing chemotherapy.

Nausea and vomiting are serious side effects of cancer chemotherapy that affect patients' quality of life and their ability to continue treatment. The vomiting response is controlled by the emetic centre in the brain stem, receiving signals from the periphery, cortex, and chemoreceptor trigger zone. Serotonin (5-HT₃) and neurokinin (NK) primarily mediate peripheral pathways, making 5-HT₃ receptor antagonists a common treatment (13). Ondansetron, approved by the FDA in 1991, was the first 5-HT₃ antagonist (14). It works by blocking the vomiting reflex triggered by the release of 5-HT in the small intestine and brain during chemotherapy and radiotherapy. Thus, ondansetron's effect in controlling chemotherapy-induced nausea and vomiting is likely due to the antagonism of 5-HT₃ receptors in neurons located both in the central and peripheral nervous systems.

Elaboration:

The first step, after receiving the request, was to confirm that this drug was appropriate for the patient, considering its therapeutic indication, dosage, and pharmaceutical form.

The chosen pharmaceutical form, given that the patient was a child, was syrup, making administration much easier and more appropriate for the patient.

The dosage prescribed by the doctor was 3 mg per day. Although the patient's weight was not provided, it is known from the literature that the recommended paediatric dosage is 0.15 mg/kg/day. Thus, we assumed that the prescribed dosage was the most appropriate according to the doctor's weight calculations. The next step was to prepare the work sheet. At the Galenic Pharmacy Department of INT, pre-prepared worksheets exist for each medication, so we only need to adjust the requested dose and confirm that the excipients are suitable for the patient. This worksheet also includes the procedure, storage method, and quality control criteria. To better understand the preparation itself, an adapted worksheet (Anexo 1) was created based on the prescribed dose, which must be signed by two operators to confirm that it was prepared in compliance with established standards.

This is a remarkably simple preparation, with the procedure involving crushing the ondansetron tablets, preparing 50 ml of Oral Plus and 50 ml of Oral Sweet (syrup bases) (15) in a beaker, and adding the active substance powder with a magnetic stirrer to mix. Afterward, the mixture is transferred to a 100 ml bottle and labelled with the patient's name, the preparation batch number, the preparation date, and the expiration date. The final step was to ensure that the quality control criteria were met and to store the suspension in the appropriate location. These quality control criteria are described in a document titled "Norme di Buona Preparazione dei Medicinali in Farmacia," which also outlines all aspects of good manufacturing practices in the Galenic Pharmacy.

Conclusion:

Although the preparation of medications on an officinal scale is no longer as common, it remains an important tool to address situations that require customization due to a specific patient need. The operators should be pharmacists, and two of them, to adequately prepare by the formulation and good manufacturing practices.

The involvement of a pharmacist in these preparations is crucial, as their expertise ensures that the compounded medication is safe, effective, and tailored to the specific needs of the patient. Pharmacists are trained to carefully evaluate the appropriateness of the formulation, dosage, and excipients, ensuring that the final product adheres to the highest standards of quality and patient safety. This personalized approach to medication preparation highlights the essential role of pharmacists in optimizing patient care, particularly in cases where standardized treatments are not viable.

Activity 4: Distribution Unit - Epcoritamab research

Overview:

During the last month of my internship at Istituto Nazionale dei Tumori, I was assigned to the Distribution Unit of the Hospital, where I observed the dispensing of outpatient medications and the preparation for delivery to each inpatient department. There it is crucial to monitor all drugs introduced and dispensed within the institute, analysing information such as their mechanism of action, mode of administration, and updated therapeutic indications. Consequently, one of the tasks assigned to me was to gather as much information as possible regarding a new drug introduced into the treatments, the antineoplastic monoclonal antibody **Epcoritamab** (Anexo 2) (16).

Elaboration:

Epcoritamab is used, as monotherapy, in adults, after two or more lines of systemic therapy, for the treatment of relapsed or refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma, an aggressive type of non-Hodgkin Lymphoma that develops from the B-cells in the lymphatic system (17).

This drug is a biospecific humanized IgG1 antibody, whose activity depends on binding to a specific extracellular epitope of cancer cells expressing CD20 and to endogenous T-cells expressing CD3, inducing specific T-cell activation.

Regarding the dosage and administration, it was found that in the 1st cycle, before the administration, at least one dose of Tocilizumab should be available to administer in case of Cytokine Release Syndrome (CRS). Additionally, a new dose of Tocilizumab should be available for administration 8 hours after the first dose.

The antibody should be administered in 28-day cycles: during the 1st cycle, weekly, on day 1 a dose of 0,16 mg (initial dose), on day 8 a dose of 0,8 mg (intermediate dose), on day 15 a dose of 48 mg (complete dose), and on day 22 another 48 mg dose. In the next cycles, the complete dose is administered on specific days, as shown in the table 3, which helps to understand better how to manage the treatment.

Table 3 - Dosage regimen of Epcoritamab

Dosage Regimen	Cycle of treatment	Days	Dosage
Weekly	Cycle 1	1	0,16 mg
		8	0,8 mg
		15	48 mg
		22	48 mg
Weekly	Cycles 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Every two weeks	Cycles 4 - 9	1, 15	48 mg
Every four weeks	Cycles 10 +	1	48 mg

Regarding pre-medication, in the 1st cycle, this is applied to all patients, as shown in the table 4. From the 2nd cycle onwards, this is only indicated for patients who experienced grade 2 or 3 CRS events with the previous dose. It is noted that patients experiencing grade 4 CRS events will permanently discontinue therapy with this drug.

Table 4 - Pre-medication regimen for Epcoritamab

Cycle	Patients	Pre-medication	Administration
1	All patients	Prednisolone / Dexamethasone / Equivalent	30 - 120 min before each; 3 days after
		Dyphenidramine / Equivalent + Acetaminophen	30 - 120 min before each
2 +	Grade 2 or 3 CRS	Prednisolone / Dexamethasone / Equivalent	30 - 120 min before each; 3 days after

Patients should be monitored for signs and symptoms of CRS and/or Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome (ICANS) after Epcoritamab administration. For this purpose, they should be hospitalized for 24 hours after administration of the first 48 mg dose and advised on the symptoms associated with these conditions and how to seek immediate medical assistance if they occur.

It is typically marketed in 0,8 ml vials containing 48 mg each, providing a concentrated solution for injectables with a concentration of 60 mg/ml. This medicine has a stability of 24 hours between 2-8°C when prepared. Administration is done subcutaneously, preferably in the lower abdomen or thigh, with a recommended change in injection site (16).

Regarding the drug's pharmacokinetics, Epcoritamab reaches its maximum concentration between 3 to 4 days when the complete dose is administered. Its metabolic pathway has not yet been directly studied, but it is expected to be degraded into small peptides and aminoacids via catabolic pathways.

No studies on drug interactions with Epcoritamab have been conducted yet. However, transient elevation of pro-inflammatory cytokines may suppress cytochrome P450 enzymatic activity. Thus, this value should be monitored at the beginning of treatment, in cases of concomitant therapy with cytochrome P450 substrates. Additionally, live and/or attenuated vaccines should not be administered during treatment with Epcoritamab.

The most frequent adverse reactions include viral infection, pneumonia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia, Cytokine Release Syndrome and Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, among others (18).

Conclusion:

The role of the pharmacist in the administration and monitoring of drugs in prolonged treatments is essential, using an interactive approach among doctors, nurses, pharmacists, and patients to ensure effective communication. This ensures that both the treatment and the drug itself achieve maximum optimization in the process.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O meu estágio em Farmácia Comunitária foi realizado na Farmácia Borralho ao longo de três meses, de 13 de maio a 17 de agosto de 2024. A Farmácia Borralho funciona de segunda a sexta-feira, das 9h às 19h, e aos sábados, das 9h às 13h, estando fechada aos domingos e feriados.

A Farmácia Borralho faz parte de um grupo de farmácias que possui também uma farmácia em Ílhavo (Farmácia Moderna). Para além disso, faz parte do Grupo Alphega Farmácias e utiliza o sistema informático Sifarma®. Está localizada na freguesia do Bonfim, no Porto, na Avenida de Fernão de Magalhães, número 692. A sua localização é estratégica, situada numa zona movimentada e dinâmica da cidade, que é ao mesmo tempo uma área residencial. Além disso está próxima de outros serviços de saúde, como uma clínica e um laboratório de análises clínicas. Estes fatores fazem com que a maioria dos utentes habituais da Farmácia Borralho sejam idosos polimedicados, embora haja também uma afluência considerável de turistas. Tem também o serviço de venda online, através do site BigFarma (19).

Além de disponibilizar medicamentos sujeitos e não sujeitos a receita médica, a Farmácia Borralho também oferece aconselhamento sobre produtos cosméticos, suplementos alimentares, produtos veterinários e outros produtos relacionados com a saúde. A farmácia ainda conta com uma variedade de serviços de saúde, como a determinação de parâmetros bioquímicos (tais como colesterol total e glicemia), a medição de parâmetros fisiológicos (pressão arterial e Índice de Massa Corporal), administração de injetáveis e de vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação, realização de Testes Rápidos de Antígeno à COVID-19, Programa de Troca de Seringas, recolha de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso ou de prazo de validade através do VALORMED, entregas ao domicílio, Preparação Individualizada da Medicação e consultas de podologia. Apresenta também o serviço de administração das vacinas sazonais da Gripe e da COVID-19.

Em termos de recursos humanos, a equipa da Farmácia Borralho é composta por cinco farmacêuticos: Dra. Maria Conceição Cabral (Diretora Técnica), Dra. Maria José Mendonça (Farmacêutica Substituta/Adjunta), Dra. Andreia Lima (Farmacêutica Substituta/Adjunta), Dra. Rita Patrão e Dr. Artur Reis; dois Técnicos Auxiliares de Farmácia, Sr. José Cunha e D. Margarida Pontes; um Sócio-Gerente, Dr. Pedro Ferreira; e uma Auxiliar de Limpeza, D. Cátia Ribeiro.

Durante o meu estágio, fui orientada pela Dra. Maria José Mendonça, contando com o apoio essencial de toda a equipa da Farmácia Borralho .

2-Cronograma e sua explicação

A Farmácia Borralho promoveu um estágio curricular com duração de três meses, estando mencionadas todas as atividades desenvolvidas na tabela 5.

Tabela 5 – Cronograma de atividades desenvolvidas na Farmácia Borralho

Atividades desenvolvidas	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e confirmação de encomendas				
Etiquetagem de produtos				
Gestão e regularização de devoluções				
Armazenamento de produtos				
Controlo de prazos de validade				
Medição de parâmetros bioquímicos				
Atendimento com monitorização				
Atendimento autónomo				
Dispensa de medicamentos				
Aconselhamento e dispensa de outros produtos de saúde				
Verificação de receituário				
Processamento de faturação				
Processo de fecho de mês				
Organização de lineares e expositores				
Participação em formações				

A etapa inicial do estágio foi predominantemente caracterizada pela execução de atividades de *back-office*, abrangendo desde a receção, confirmação e regularização de encomendas até o armazenamento e etiquetagem dos produtos. Essas tarefas permitiram-me obter uma compreensão mais profunda do ciclo de vida dos medicamentos na farmácia comunitária e relacioná-las com os conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico. Os principais fornecedores desta farmácia são a Alliance Healthcare Portugal e a Empifarma, além de estabelecer comunicação com outras distribuidoras, como a Plural e a OCP Portugal. As encomendas geralmente chegam em dois horários: pela manhã, por volta das 10h, e à tarde, por volta das 15h.

À chegada das encomendas, os contentores de transporte dos medicamentos, que contêm um número identificativo, devem ser organizados antes de iniciar o processo de receção e registo. Após o registo, realizamos uma análise das margens e dos preços de custo e venda dos produtos cujo preço não é predefinido. Antes de receber mais encomendas, é essencial verificar e separar as reservas pendentes. A conferência dos prazos de validade é um passo crítico. Assim, realizamos

mensalmente uma lista de todos os produtos cuja validade expira nos próximos seis meses, permitindo identificar aqueles que precisam de atenção prioritária.

Numa fase seguinte comecei a realizar atendimentos ao balcão, inicialmente sob supervisão e, posteriormente, de forma autónoma. Este foi um aspeto central do meu estágio proporcionando uma crescente aquisição de novos conhecimentos. Durante esse período também tive a oportunidade de medir parâmetros biológicos, como pressão arterial e glicemia, interagindo diretamente com os utentes e desenvolvendo as minhas capacidades de comunicação. As atividades relacionadas com a faturação, verificação de receitas e os fechos diários e mensais contribuíram para entender melhor a logística e a gestão da farmácia.

Além disso participei em diversas formações (anexo 1), tanto online quanto presenciais, que enriqueceram ainda mais minha experiência prática e compreensão do ambiente farmacêutico.

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: Rastreio de Intolerância à Lactose

Contextualização:

Durante o primeiro mês de estágio na Farmácia Borralho, foi-me proposto gerir e realizar um rastreio de Intolerância à Lactose gratuito, com o apoio da marca Lisolac®. Esta gestão passou pelo estudo do rastreio em si, a marcação e divulgação aos utentes, e pela explicação e apresentação do procedimento e particularidades à equipa. Para tal, realizei uma breve apresentação da atividade.

A Intolerância à Lactose é um distúrbio digestivo prevalente que afeta cerca de 65% da população adulta a nível mundial (20). Caracteriza-se pela dificuldade em digerir a lactose, um dissacarídeo encontrado em produtos lácteos, devido à deficiência da enzima lactase. Embora a condição não seja fatal, o impacto na qualidade de vida dos utentes pode ser significativo, resultando em sintomas que afetam o bem-estar físico e psicológico. (21) Assim, foi realizado o rastreio com o objetivo de identificar utentes que possam apresentar essa condição e proporcionar intervenções adequadas.

Desenvolvimento:

A IL difere da alergia ao leite. Enquanto a intolerância resulta de uma má absorção da lactose, a alergia é uma resposta imune a proteínas do leite. A prevalência da IL varia entre populações, sendo especialmente comum entre indivíduos de ascendência sul-americana, africana e asiática, e menos frequente em populações do norte da Europa (22).

A lactose, composta por D-galactose e D-glucose, é encontrada em produtos lácteos, ricos em cálcio e proteínas essenciais para a saúde óssea e muscular. No entanto, pessoas com intolerância à lactose (IL) podem precisar de restringir esses alimentos, resultando em possíveis deficiências nutricionais. A intolerância ocorre devido à redução ou ausência da enzima lactase, que pode ser causada por fatores genéticos, envelhecimento ou doenças intestinais.

Sem a digestão adequada, a lactose é fermentada por bactérias intestinais, gerando sintomas, que geralmente aparecem de trinta minutos a duas horas após a ingestão e cuja gravidade pode variar de acordo com a quantidade de lactose ingerida e a capacidade individual de digestão. A gravidade dos sintomas é também influenciada por diversos fatores, incluindo a microbiota intestinal, a presença de outros alimentos no trato digestivo, a motilidade intestinal e a sensibilidade à dor.

O diagnóstico da IL pode ser desafiador devido à sobreposição de sintomas com outras condições gastrointestinais, como a síndrome do intestino irritável e a doença celíaca. (21) Os métodos comuns de diagnóstico incluem o teste de hidrogénio na respiração e o teste de tolerância à lactose, que mede a resposta glicémica após a ingestão de uma solução de lactose. (23)

Durante o rastreio realizado na Farmácia Borralho, utilizei o método baseado na medição da glicemia capilar. Este teste é baseado na degradação da lactose em glucose e galactose, analisando o aumento de glucose que indica indiretamente que a lactose se degrada de forma normal. O teste consistiu em três medições de glicemia: uma antes e duas após a ingestão de 150 ml de uma solução de lactose de concentração 0,17 g/ml. Considerou-se IL se a variação da glicemia permanecesse entre 0-20 mg/dl. Dos participantes, cerca de 80% apresentaram resultados positivos, confirmando diagnóstico de IL.

Relativamente ao tratamento, este envolve principalmente alterações na dieta. Recomenda-se a limitação da ingestão de lactose, a introdução de produtos lácteos com baixo teor de lactose ou a utilização de suplementos de lactase, que podem ser ingeridos antes das refeições. Além disso, algumas estirpes de probióticos mostraram eficácia em auxiliar a digestão da lactose e reduzir os sintomas associados. (23)

A abordagem ao tratamento deve ser individualizada, tendo em consideração fatores como a gravidade dos sintomas, a tolerância individual e as preferências alimentares. É essencial que o farmacêutico oriente os utentes sobre a leitura de rótulos e a escolha de alimentos adequados.

Conclusão:

O rastreio de IL realizado durante o estágio mostrou-se uma iniciativa importante para a identificação e diagnóstico precoce da condição. Os resultados destacaram a necessidade de um tratamento e planeamento alimentar individualizados, considerando a variabilidade de sintomas e a influência de outros possíveis fatores interferentes.

Ao melhorar a compreensão e a gestão da IL é possível aliviar os sintomas e prevenir complicações, contribuindo para uma melhor qualidade de vida dos utentes. As intervenções farmacêuticas desempenham um papel vital na educação dos pacientes e no aconselhamento de tratamentos adequados, reforçando a importância do farmacêutico em contacto direto na comunidade.

Atividade 2: Métodos Contracetivos de Emergência – Orientação em Farmácia

Contextualização:

Nos dias de hoje o farmacêutico desempenha um papel crucial na orientação e aconselhamento sobre o uso adequado e seguro dos métodos contracetivos de emergência, contribuindo para a prevenção de gravidez indesejada e para a promoção de práticas sexuais seguras. A contraceção de emergência (CE) é uma opção disponível para mulheres em idade fértil, que pode ser utilizada após relações sexuais desprotegidas ou falha de um método contracetivo (24).

Durante o meu estágio experienciei diversos atendimentos em que foi evidenciada a necessidade do aconselhamento por parte de farmacêuticos.

Um dos casos foi uma mulher de trinta e dois anos que se dirigiu ao balcão a pedir um método contracetivo de emergência. Após uma ligeira entrevista para analisar a situação, entendi que a relação sexual desprotegida tinha ocorrido há cerca de trinta e seis horas. A última menstruação tinha ocorrido há cerca de duas semanas. Para além disso, foi perceptível que já teria tomado este método de contraceção há uns anos, algo que despertou uma atenção para uma abordagem dos métodos contracetivos tradicionais.

Desenvolvimento:

Em Portugal estão disponíveis três métodos de contraceção de emergência: comprimidos de Levonorgestrel (1,5 mg), disponíveis em farmácias comunitárias e estabelecimentos de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica; comprimidos de Acetato de Ulipristal (30 mg) disponíveis em farmácia comunitária; Dispositivo Intrauterino de Cobre, este último disponível apenas nas Unidades de Saúde (25, 26). A utilização precoce é crucial para a eficácia de qualquer um dos métodos, sendo que nenhum deles oferece 100% de garantia de evitar a gravidez. Além disso, estes métodos não oferecem proteção contra Doenças Sexualmente Transmissíveis e não devem ser utilizados como substituto dos métodos contracetivos regulares (25, 26).

O Levonorgestrel é um progestagénio sintético disponível em comprimido de toma única. Na farmácia contactei principalmente com a marca Postinor®, que apresenta comprimidos de duas formulações diferentes: comprimido revestido e comprimido orodispersível. A sua eficácia é

máxima quando tomado o mais cedo possível após a relação sexual, até um máximo de 72 horas (27). Atua primariamente inibindo ou atrasando a ovulação, mas, se o óvulo já tiver sido libertado, o Levonorgestrel torna-se ineficaz. Entre os efeitos secundários mais comuns estão as náuseas, vômitos e tonturas. Caso a mulher vomite nas primeiras 2-3 horas após a toma, deverá repetir a dose. Mulheres que apresentem hipersensibilidade a esta substância, com disfunções hepáticas severas, historial de gravidez ectópica ou doenças ginecológicas graves, não devem utilizar este método. Além disso a sua eficácia pode ser comprometida quando administrado em conjunto com fármacos indutores do citocromo P450, como a Rifampicina e o Fenobarbital, que aumentam o metabolismo do Levonorgestrel (26, 27).

O Acetato de Ulipristal, um modulador seletivo dos recetores de progesterona, pode ser administrado até 120 horas (cinco dias) após a relação sexual. Este impede temporariamente a ovulação ao suprimir o aumento da hormona luteinizante (LH), que desencadeia a libertação do óvulo. Tal como o Levonorgestrel, a sua eficácia depende da precocidade da administração. Relativamente a esta substância ativa, contactei com a marca Ellaone® e Femke®, ambas de comprimidos revestidos.

Mulheres com problemas hereditários de intolerância à lactose, mal absorção de glucose-galactose ou asma não controlada, devem ter especial precaução ao utilizar este medicamento, devido à presença de lactose na sua composição e à sua potencial interação com glucocorticóides. Para além disso, uma consideração importante é que o Acetato de Ulipristal pode interferir com a eficácia de métodos contraceptivos hormonais regulares, pelo que a sua utilização combinada não é recomendada (25, 26, 28).

Por fim, o DIU, é o método considerado mais eficaz entre os disponíveis, podendo ser utilizado até cinco dias após a relação sexual. Para além de prevenir a gravidez em emergências, pode ser mantido como método contraceptivo de longa duração. A sua inserção deve ser realizada por um profissional de saúde, o que limita o seu acesso em comparação com os métodos orais disponíveis em farmácias comunitárias, estando apenas disponível nas unidades de saúde (25, 26).

O uso de contraceção de emergência em mulheres que estão a amamentar requer cuidados: enquanto o Levonorgestrel permite continuar a amamentação após 8 horas, o acetato de Ulipristal exige a suspensão da amamentação por 7 dias (26, 27).

Após análise geral do caso, a medicação sugerida foi o comprimido de Levonorgestrel. Quando abordada com a escolha entre o comprimido revestido e o orodispersível, o aconselhamento foi por optar pela segunda, uma vez que este seria absorvido mais rapidamente, e assim teria um início de ação mais precoce. Para acrescentar, expliquei os diferentes tipos de contraceção disponíveis para o dia-a-dia, e foi aconselhado o uso do preservativo, até consulta de planeamento familiar com o médico.

Apesar de este ser um caso mais simples, existem casos em que será inútil a toma do Levonorgestrel, principalmente quando já se passaram 72 horas da relação sexual. Torna-se, pois, essencial o aconselhamento farmacêutico através da farmácia comunitária, dado que acrescenta valor à cascata de decisão do utente, algo que não ocorrerá em estabelecimentos de venda de medicamentos não sujeitos a receita médica (24).

Conclusão:

A disponibilidade de métodos contraceptivos de emergência em farmácias comunitárias tem um impacto fundamental na saúde reprodutiva, oferecendo uma alternativa segura e acessível para a prevenção da gravidez não planeada.

Ao adquirir esta medicação na farmácia os utentes beneficiam de uma orientação especializada por parte do farmacêutico, que está capacitado para fornecer informações detalhadas sobre a correta utilização, possíveis interações medicamentosas e efeitos adversos, garantindo que a contraceção de emergência seja usada de forma responsável e eficaz. Para além disso o farmacêutico pode esclarecer dúvidas sobre outros métodos contraceptivos e promover a adoção de práticas seguras de saúde sexual (24).

Atividade 3: Serviço de Revisão da Medicação

Contextualização:

A Revisão da Medicação é um serviço que me foi proposto orientar e implementar na farmácia Borralho, com o objetivo de otimizar o uso de medicamentos em pacientes polimedicados.

É sabido que os erros de medicação e efeitos adversos relacionados com a má utilização de medicamentos causam fortes impactos na saúde e bem-estar dos utentes, com efeitos nefastos na morbilidade e mortalidade. Documentos da *International Pharmaceutical Federation* (29) atribuem aos erros de medicação peso semelhante a doenças com impacto global, avaliando o seu peso financeiro sobre os sistemas de saúde em aproximadamente 42 mil milhões USD. Dentro dos profissionais de saúde, os farmacêuticos comunitários são dos que apresentam maior nível de contacto com a população consumidora de medicamentos, dada a capilaridade da rede de farmácias. A especialização do farmacêutico na área do medicamento, associada à referida proximidade, coloca-nos como profissionais diferenciados para este tipo de serviço, na farmácia comunitária.

A atividade consistiu na pesquisa e recolha de informação, comparando a bibliografia e sistemas já implementados, de forma a poder lançar as bases para a futura implementação do serviço.

Desenvolvimento:

O desenvolvimento da atividade seguiu as "Orientações para a Revisão da Medicação" da Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos (30), com a implementação dos documentos de suporte necessários.

A revisão da Medicação é categorizada em (29, 30):

Tipo 1 – Simples: consulta de histórico farmacoterapêutico na farmácia

Tipo 2A – Intermédia: consulta de histórico farmacoterapêutico e entrevista com informação do utente

Tipo 2B – intermédia: consulta de histórico farmacoterapêutico e contacto com médico

Tipo 3 – avançada: consulta de histórico farmacoterapêutico, entrevista com utente e contacto com médico

O serviço assumirá a tipologia 2A. (30) Num momento de avaliação da Revisão da Medicação do tipo 2A, conforme as orientações normativas, o processo inclui o consentimento do utente, a utilização de dados do histórico farmacoterapêutico disponibilizado pelo sistema informatizado da farmácia, além das informações recolhidas por meio de entrevista ao paciente.

A criação do serviço passa pela definição de (29, 30):

População alvo e respetiva angariação e encaminhamento: Os critérios de admissão para tal serviço devem, para além da polimedicação, incluir utentes com pelo menos uma das seguintes ocorrências: frequentes alterações de terapêutica, idades superiores a 65 anos, deteção de dificuldades na gestão terapêutica pelo utente ou seus cuidadores, seguimento por vários médicos em simultâneo, altas hospitalares recentes. (30) A divulgação do serviço será promovida através das redes sociais da farmácia, no atendimento presencial, e por meio de um cartaz exposto no local.

Recursos humanos da equipa da farmácia: Um farmacêutico, diretor do serviço, é responsável pela formação dos colaboradores associados. A entrevista e subsequente revisão de medicação deve ser realizada por Farmacêuticos. (30)

Definição de estruturas e equipamento (29, 30).

Agendamento das entrevistas, instruções ao utente para a mesma (solicita-se que tragam todos os medicamentos e outros produtos de saúde em uso) e respetivo documento de apoio (30).

Definição de Registos a efetuar e respetivos documentos de apoio (29).

Procedimentos de entrevista e respetivos documentos (29, 30).

Estudo e análise dos resultados e respetivo registo (29, 30).

Formas de comunicação dos resultados ao utente e ao médico assistente (na eventualidade de ser necessário - carta tipo a enviar via utente ou e-mail tipo a enviar diretamente ao médico) (30).

Aquando destas consultas, podem surgir diversos casos de inadequação de alguma medicação, mau uso do medicamento ou até mesmo mau acondicionamento. Para identificar as causas de reações ou interações, é necessária uma pesquisa detalhada sobre cada caso, algo que exige algum tempo da parte do farmacêutico, que relacionando as várias classes e interações medicamentosas, pode mesmo sugerir uma alternativa de uma terapêutica mais segura, através de comunicação com o médico.

Conclusão:

A revisão da medicação é um serviço vantajoso para utentes, sistemas de saúde e farmacêuticos. Para os utentes, contribui para a consciencialização sobre o uso correto dos medicamentos e para a resolução de problemas de saúde relacionados com o uso inadequado de fármacos.

Para os sistemas de saúde por razões de ganhos em saúde e em farmacoeconomia, dada a identificação de efeitos indesejáveis devidos a má utilização dos medicamentos, terapias duplicadas ou redundantes, ou desperdício por posologias desajustadas.

Para o farmacêutico, a atividade reforça e valoriza o papel como especialista do medicamento, exigindo conhecimentos aprofundados sobre interações medicamentosas, efeitos adversos, e alternativas terapêuticas, além de uma capacidade de integrar essas informações de forma eficaz para melhorar a saúde dos utentes.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Uso da Melatonina no Tratamento da Insónia

a. Contextualização:

Durante o meu estágio curricular em farmácia comunitária, um dos principais motivos que levavam os utentes à farmácia eram os distúrbios do sono, com especial destaque para queixas de insónia e dificuldade em adormecer. Neste contexto o papel do farmacêutico torna-se crucial, uma vez que somos frequentemente abordados para aconselhar medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) baseados em produtos naturais. Contudo, observei que muitos utentes não notavam melhorias significativas com essas abordagens e, como resultado, acabavam por ser encaminhados para acompanhamento médico, onde a terapia com benzodiazepinas (BZD) se tornava uma opção recorrente.

A frequência com que esta medicação era dispensada e as queixas relacionadas com os seus efeitos secundários despertaram a minha curiosidade sobre os avanços na terapia da insónia, especialmente no que diz respeito à melatonina e seus análogos. A melatonina, por ser uma opção terapêutica menos invasiva e com um perfil de segurança mais favorável em comparação com as benzodiazepinas, começou a atrair a minha atenção. A administração de melatonina tem mostrado resultados positivos, particularmente em populações vulneráveis como os idosos e doentes com dificuldades neurológicas. (31) No entanto, a resistência à prescrição de melatonina, frequentemente devido ao seu custo elevado e à falta de comparticipação em Portugal, gera um desafio para o acesso a essa alternativa mais segura.

b. Desenvolvimento:

1. A insónia

A insónia, caracterizada por dificuldades em iniciar ou manter o sono e por uma qualidade inadequada de repouso, é atualmente o distúrbio do sono mais prevalente em todo o mundo. Este transtorno afeta de maneira significativa a qualidade de vida dos indivíduos, estando associado a problemas como fadiga diurna, dificuldade de concentração e irritabilidade. A sua definição evoluiu ao longo dos anos, sendo atualmente classificada de acordo com a *American Academy of Sleep Medicine*, na sua "International Classification of Sleep Disorders", em três categorias principais: insónia de curto prazo, insónia crónica e "outras" formas de insónia, que se aplicam quando os sintomas não preenchem completamente os critérios de classificação das duas primeiras. A insónia é considerada crónica quando ocorre pelo menos três vezes por semana, durante um período

mínimo de três meses. Já a insónia de curto prazo, também conhecida como insónia aguda, normalmente é desencadeada por um fator identificável, como o stress, e dura de dias a semanas, sem ultrapassar os três meses (32, 33).

Estudos realizados em Portugal sugerem que aproximadamente metade da população já vivenciou um episódio de insónia aguda, geralmente ligado a fatores temporários de ansiedade ou stress. No entanto, a insónia crónica afeta cerca de 25% dos indivíduos, sendo que essa prevalência aumenta com o avançar da idade, atingindo até 50% dos indivíduos com mais de 65 anos. Para além dos impactos diretos na qualidade do sono, a insónia crónica está associada a diversas condições de saúde, como o aumento da mortalidade por doenças cardiovasculares, o desenvolvimento de distúrbios psiquiátricos, acidentes e maior absentismo laboral, tornando-se, assim, um problema crescente de saúde pública (34).

Do ponto de vista fisiopatológico a insónia continua a ser um tema de intenso debate científico. Acredita-se que resulta de uma combinação entre a hiperexcitação do sistema nervoso central (SNC) durante o período de sono e uma desregulação dos sistemas circadiano e homeostático. O ciclo circadiano, responsável pela regulação do sono com base no ritmo biológico, é influenciado pela alternância entre o dia e a noite e pela secreção noturna de melatonina, enquanto o sistema homeostático controla o impulso para dormir de acordo com o tempo decorrido desde o último período de sono. Qualquer perturbação nesses mecanismos pode levar à manifestação da insónia (32).

Um dos modelos mais amplamente aceites para explicar o desenvolvimento da insónia é o modelo comportamental dos 3P de Spielman. Este modelo sugere que a insónia surge como resultado de fatores predisponentes, precipitantes e perpetuadores. Os fatores predisponentes são geralmente inalteráveis, como traços genéticos ou de personalidade, que tornam o indivíduo mais suscetível a um estado de hiperexcitação do SNC, levando a um alerta contínuo. Os fatores precipitantes são acontecimentos ou condições específicas, como stress ou trauma, que interferem com os hábitos normais de sono. Por fim, os fatores perpetuadores são comportamentos que mantêm a insónia ativa mesmo após a resolução dos fatores desencadeantes. (35)

A compreensão de todos esses fatores é fundamental para a escolha de uma abordagem terapêutica adequada para o tratamento da insónia. Em muitos casos a intervenção passa pela eliminação ou tratamento dos fatores precipitantes e perpetuadores. O tratamento farmacológico, com uso de medicamentos como as BZD e a melatonina, deve ser reservado para os casos em que os sintomas persistem mesmo após a identificação e gestão apropriada dos fatores desencadeantes (36)

2. Abordagem terapêutica na insônia

2.1 Opções Não Farmacológicas no Tratamento da Insônia

A promoção de medidas não farmacológicas, como a higiene do sono, é igualmente importante, e o farmacêutico deve monitorizar a eficácia de qualquer terapêutica hipnótica instaurada, especialmente em populações mais sensíveis, como os idosos. A administração de hipnóticos tradicionais, como as BZD, embora recomendada, deve ser cuidadosamente avaliada devido aos riscos de tolerância, dependência e “insônia rebound”. A melatonina emerge como uma alternativa promissora, particularmente para a população idosa, onde a sua utilização pode facilitar a descontinuação de benzodiazepinas sem os efeitos adversos associados a estes fármacos (36).

2.2. Opções Farmacológicas no Tratamento da Insônia

Atualmente existem várias opções farmacológicas utilizadas para o tratamento da insônia, cada uma com características hipnóticas específicas. Um hipnótico ideal deve facilitar o início e a manutenção do sono de forma a replicar o padrão fisiológico, sem provocar efeitos residuais ou alterar o ciclo sono-vigília. Entre os parâmetros do sono que se espera melhorar estão a latência do sono, a duração total do sono, a eficiência do sono (proporção de tempo passado a dormir em relação ao tempo na cama) e a qualidade geral do sono (37).

2.2.1 Benzodiazepinas e Análogos

As benzodiazepinas (BZD) são amplamente utilizadas no tratamento da insônia desde os anos 60. Atuam como agonistas dos recetores GABA-A, reduzindo a excitabilidade do sistema nervoso central e facilitando tanto o início quanto a manutenção do sono. (38) Embora eficazes, as BZD estão associadas a efeitos adversos como dependência, tolerância e “insônia rebound”, esta última considerada uma insônia após suspensão do tratamento. Para além disso podem alterar a arquitetura do sono, reduzindo a fase REM. Fármacos análogos das BZD, como o zolpidem e a zopiclona, atuam de forma semelhante, mas apresentam maior seletividade por subunidades específicas dos recetores GABA, o que pode resultar em menos efeitos secundários indesejáveis.

As BZD não apenas aumentam a duração do sono, mas também melhoram a sua eficiência, em pacientes com insônia. Contudo, o seu uso prolongado pode resultar em alterações significativas no padrão de sono, incluindo diminuição da fase REM e fragmentação do mesmo (33, 37, 38). Estudos indicaram que a utilização de benzodiazepinas em idosos pode estar associada a um risco aumentado de quedas e acidentes, evidenciando a necessidade de um uso cauteloso em populações vulneráveis. (39)

2.2.2 Antidepressivos

Antidepressivos como a amitriptilina, trazodona e a mirtazapina, são frequentemente prescritos para o tratamento da insónia em doses inferiores às indicadas para o tratamento da depressão. No entanto a evidência de sua eficácia em pacientes sem depressão é limitada. Os principais efeitos colaterais incluem sedação excessiva e efeitos anticolinérgicos, o que pode limitar o seu uso, especialmente em pacientes idosos. A amitriptilina, um antidepressivo tricíclico, tem sido estudada pelo seu efeito sedativo, embora a pesquisa sugira que a sua eficácia não é significativamente superior à da melatonina em pacientes sem transtornos de humor (33, 36, 37, 38).

Embora os antidepressivos possam ser eficazes para pacientes com insónia secundária a transtornos depressivos, o seu uso em monoterapia para insónia primária é questionável, devido ao potencial para efeitos colaterais adversos e interações medicamentosas (39).

2.2.3 Antipsicóticos

Embora não sejam recomendados como tratamento de primeira linha para a insónia, antipsicóticos como a quetiapina e a olanzapina podem ser prescritos em doses baixas devido aos seus efeitos sedativos. Contudo, o uso prolongado destes fármacos pode trazer riscos significativos, incluindo sedação excessiva e efeitos metabólicos adversos. Para além disso, apesar da sua eficácia sedativa, a utilização de antipsicóticos para a insónia pode resultar em ganho de peso e aumento do risco de diabetes tipo 2 (33, 36).

Estes fármacos, quando administrados numa dose baixa, pode melhorar a latência do sono e a duração total do sono em pacientes com insónia. Deve ser utilizada com a devida monitorização dos efeitos secundários a longo prazo, particularmente em pacientes idosos.

2.2.4 Anti-histamínicos

Anti-histamínicos de primeira geração, como a doxilamina, são usados devido aos seus efeitos sedativos. No entanto, apresentam uma eficácia limitada e podem causar sonolência residual e outros efeitos secundários indesejáveis, o que os torna opções menos recomendadas para o tratamento da insónia.

Esta classe de fármacos atua bloqueando os recetores H1 da histamina, que são responsáveis pela regulação do sono. O uso prolongado de anti-histamínicos pode resultar em tolerância, onde o paciente pode precisar de doses cada vez maiores para alcançar o mesmo efeito sedativo (33, 36).

2.2.5 Antagonistas dos Recetores da Orexina

Uma nova classe de fármacos inclui antagonistas dos recetores da orexina, como o suvorexant, que inibem a excitabilidade do sistema nervoso central, promovendo o sono de maneira mais fisiológica. Estes fármacos têm demonstrado bons resultados no tratamento da insónia, com um perfil de segurança mais favorável e menos efeitos adversos. A orexina é um neuropeptídeo envolvido na regulação do ciclo sono-vigília, e os antagonistas dos recetores da orexina atuam ao bloquear o seu efeito, promovendo o início do sono (33).

Estudos demonstram que esta classe é eficaz na redução da latência do sono e no aumento do tempo total de sono, apresentando um perfil de segurança favorável em comparação com as benzodiazepinas, sem a mesma incidência de efeitos adversos relacionados com a dependência. Apesar de ser uma classe com grande interesse, estes medicamentos ainda não estão disponíveis para comercialização em Portugal (33).

2.2.6 Agonistas dos Recetores da Melatonina

Os agonistas dos recetores da melatonina, como a melatonina exógena, ramelteon e agomelatina, demonstram afinidade pelos recetores MT1 e MT2 que são responsáveis pela regulação do ciclo circadiano e pela indução do sono. A melatonina exógena, amplamente utilizada, é eficaz principalmente em distúrbios do sono relacionados com o ritmo circadiano, como a insónia em idosos ou provocada por mudanças no fuso horário. Estes fármacos oferecem uma alternativa promissora no tratamento da insónia, uma vez que apresentam um perfil de segurança superior, sem risco de dependência ou tolerância, e sem efeitos adversos significativos na arquitetura do sono (32, 33, 35).

Os agonistas dos recetores da melatonina representam uma abordagem terapêutica em crescimento, sendo uma opção interessante e segura para o tratamento da insónia, especialmente quando se procura minimizar os efeitos adversos associados a outros fármacos hipnóticos.

3. A Melatonina como alternativa terapêutica

3.1 Desenvolvimento dos Agonistas dos Recetores da Melatonina

A melatonina endógena, também conhecida como N-acetil-5-metoxitriptamina, é uma hormona produzida principalmente pela glândula pineal. Esta glândula desempenha um papel fundamental na regulação do ciclo sono-vigília, mediado pela ativação do núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo, que controla a produção de melatonina de acordo com os estímulos de luz e escuridão. Durante o dia, o NSQ inibe a produção de melatonina, enquanto à noite, ativa a síntese da hormona através da estimulação de enzimas específicas na glândula pineal, como a serotonina N-acetil-transferase e a hidroxindol-O-metil-transferase (32, 33, 40).

A melatonina exógena tem sido amplamente utilizada para corrigir distúrbios do ritmo circadiano, como o *jet-lag* e a síndrome do atraso ou avanço das fases do sono. Além disso, é aplicada em algumas condições neurológicas, como a depressão, em que se observa uma diminuição nos níveis de melatonina endógena.

3.2 Evolução do Uso da Melatonina

Os efeitos da melatonina foram descritos pela primeira vez em 1917, mas foi apenas em 1958 que Aaron Lerner conseguiu isolar a substância a partir da glândula pineal. O uso de melatonina exógena no tratamento de perturbações do ritmo circadiano em humanos foi estabelecido na década de 1980 por Arendt. (41) Atualmente a melatonina está disponível em várias formas no mercado global, com diferentes classificações regulatórias, dependendo dos estados. Em Portugal estão aprovados MSRM como o **Circadin®** (42), uma formulação de 2 mg de libertação prolongada, e o **Slenyto®** (43), em formulações de 1mg e 5mg. Existem ainda formulações com doses inferiores a 2mg, categorizadas como suplementos alimentares.

3.3 Síntese e Mecanismo de Ação

A melatonina é uma hormona sintetizada pela glândula pineal a partir do aminoácido triptofano, que é metabolizado em serotonina e, subsequentemente, em melatonina através de um processo que envolve a enzima N-acetiltransferase (NAT) e a hidroxindol-O-metiltransferase (HIOMT), como descrito na Figura 1. (44)

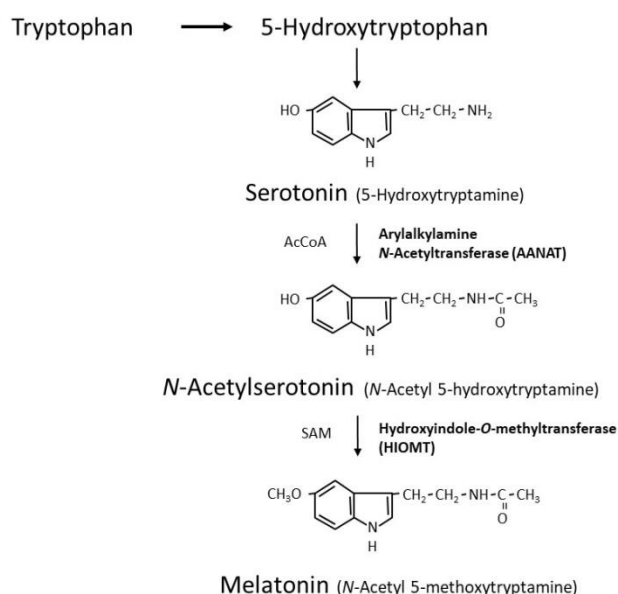


Figura 1 – Síntese de Melatonina (44)

A síntese de melatonina é regulada pelo ciclo claro-escuro, sendo estimulada pela escuridão e inibida pela luz. Durante a noite, os níveis de melatonina aumentam, sinalizando ao corpo que é altura de dormir, enquanto pela manhã, à exposição a luz inibe a sua produção, ajudando a regular o ritmo circadiano.

O mecanismo de ação da melatonina é mediado por dois tipos de recetores: MT1 e MT2. Os recetores MT1 estão associados à regulação da latência do sono, enquanto os recetores MT2 influenciam a sincronização do ritmo circadiano. A ligação da melatonina a estes recetores resulta na inibição da atividade neuronal em áreas do cérebro envolvidas na vigília e na promoção de um estado de sonolência (32, 33, 44).

Estudos mostram que a administração de melatonina pode melhorar a qualidade do sono em diversas condições, incluindo insónia primária, distúrbios do sono em idosos e desordens relacionadas com o ritmo circadiano, como o *jet lag*. Para além disso, a melatonina demonstrou também eficácia na redução da latência do sono e aumento do tempo total de sono, com um perfil de segurança favorável, sendo uma alternativa viável às terapias farmacológicas convencionais (31, 32, 33, 44).

3.4 Farmacocinética da Melatonina

Após a administração oral a melatonina sofre um considerável efeito de primeira passagem hepático, resultando na formação de metabolitos inativos, como a 6-sulfaoximelatonina. A biodisponibilidade da melatonina oral é baixa devido a este efeito, razão pela qual foram desenvolvidas formas de libertação prolongada, para manter níveis plasmáticos próximos aos fisiológicos durante a noite. A melatonina exógena tem um tempo de semivida curto, de aproximadamente 45 minutos, sendo rapidamente eliminada principalmente por via renal (44).

3.5 Agonistas Sintéticos dos Recetores de Melatonina

Dado o papel crucial dos recetores de melatonina na regulação do sono, foram desenvolvidos vários agonistas sintéticos que mimetizam os efeitos da melatonina endógena. Entre estes destaca-se o **Ramelteon**, aprovado pela FDA para o tratamento da insónia, que tem uma alta afinidade pelos recetores MT1 e MT2. Outro fármaco importante é a **Agomelatina**, que além de ser agonista dos recetores MT1 e MT2, atua como antagonista dos recetores 5-HT_{2C} de serotonina, conferindo-lhe também propriedades antidepressivas (32, 33, 44).

Estes agonistas dos recetores de melatonina apresentam um perfil de segurança superior ao de outros hipnóticos tradicionais, como as benzodiazepinas, pois não causam dependência ou efeitos adversos significativos na arquitetura do sono, sendo uma opção promissora para o tratamento da insónia e perturbações do ritmo circadiano (36).

c. Conclusão

A insónia compromete a produtividade e a qualidade de vida, exigindo uma análise rigorosa da sua etiologia e opções terapêuticas. Em casos onde a insónia coexiste com outras patologias, como a depressão, o encaminhamento médico torna-se essencial, enquanto dificuldades transitórias de sono podem ser geridas com orientação sobre o uso de melatonina, cuja eficácia na redução do tempo de latência do sono é demonstrada por evidências científicas. Em Portugal a prescrição de melatonina enfrenta limitações, em parte devido a restrições de custo e comparticipação, indicando que uma maior acessibilidade ao fármaco poderia reduzir a dependência de hipnóticos convencionais (33).

Dada a complexidade da insónia é importante que o tratamento seja adaptado às necessidades de cada paciente. Pesquisas futuras sobre a melatonina em diferentes perfis clínicos podem expandir o seu uso e fornecer alternativas viáveis aos hipnóticos convencionais. Além disso, integrar abordagens complementares, como terapias comportamentais, pode oferecer soluções mais duradouras para a higiene do sono. Dessa forma, ao associar o tratamento medicamentoso a intervenções não farmacológicas, é possível promover não apenas o alívio dos sintomas, mas uma melhoria sustentável na qualidade de vida dos pacientes com insónia.

Tema 2 – Doenças Dermatológicas: Acne vulgaris

a. Contextualização:

A farmácia comunitária, na sua relação com a comunidade de utentes que acompanha diariamente, é frequentemente sujeita a uma procura por aconselhamento farmacêutico, que muitas vezes ultrapassa o ato de dispensa do medicamento de prescrição médica. Uma das áreas onde tal procura é mais evidente é a da dermofarmácia e cosmética, vista pelos utentes como uma área não clínica dada a sua enorme componente vocacionada para a estética, higiene e bem-estar. Por essa razão é elevada a procura de soluções e aconselhamento relativamente à Acne que, sendo uma das principais dermatoses assim consideradas pela Sociedade Portuguesa de Dermatologia e Venereologia (45) deverá ser encaminhada para acompanhamento clínico por dermatologista.

O maior e mais recente estudo epidemiológico sobre a prevalência da Acne a nível mundial teve os seus resultados publicados no primeiro semestre de 2024, no *Journal of the American Academy of Dermatology*. Nele se demonstra uma prevalência global de 20,5%, sendo de 28,3% no grupo etário entre os 16 e 24 anos de idade, havendo ainda uma maior incidência no género feminino. O

mesmo estudo relaciona o diagnóstico confirmado de Acne com os impactos psicossociais e na vida quotidiana, que assumem particular relevância no grupo etário da adolescência (46).

Sendo fundamental um conhecimento do farmacêutico comunitário sobre a fisiopatologia, abordagens terapêuticas disponíveis e tratamentos emergentes para esta doença, este tema tem como objetivo um resumo de todos estes aspetos, incidindo num novo medicamento tópico recentemente aprovado pela FDA, o CABTREO® (47), terapêutica combinada para uso tópico.

b. Desenvolvimento:

1. A Pele

A pele é um dos maiores órgãos do corpo humano. Tem como função a proteção contra microrganismos, substâncias tóxicas e radiação; a regulação da temperatura corporal, através da transpiração; a manutenção do equilíbrio eletrolítico e hídrico; a perceção de estímulos sensoriais e também a síntese de Vitamina D (48).

É composta por duas grandes camadas, a Epiderme e a Derme, que se sobrepõem a uma camada de tecidos conjuntivo e adiposo, designada Hipoderme. A Epiderme é a camada externa constituída por queratinócitos em diferentes graus de diferenciação. Está dividida em quatro camadas, as quais do interior para o exterior recebem a designação de estrato basal, espinhoso, granuloso e córneo. Não possui vasos sanguíneos, dependendo na totalidade da Derme para o aporte de nutrientes e de oxigénio. Os queratinócitos são responsáveis pela produção que queratina, mistura proteica responsável pela resistência estrutural e pelas características de permeabilidade da Epiderme. Diferenciam-se ao longo da epiderme, até atingirem o estrato córneo, processo denominado por queratinização, onde sofrem o processo de descamação. Outras células da Epiderme são os melanócitos, que contribuem para a cor da pele, as células de Langerhans, parte do sistema imunitário e as células de Merkel, células especializadas responsáveis por detetar o tato superficial e a pressão superficial (48, 49).

A Derme é responsável pela maior parte da resistência estrutural da pele, sendo constituída por tecido conjuntivo rico em fibras de colagénio e elastina, fibroblastos, algumas células adiposas e macrófagos. Nesta camada encontram-se ainda as terminações nervosas, folículos pilosos, músculos lisos, glândulas e vasos linfáticos.

A Pele possui diversas estruturas anexas, sendo elas os folículos pilossebáceos, as glândulas sudoríparas e glândulas sebáceas. Estas últimas são membranas especializadas na produção de sebo, uma substância oleosa, branca e rica em lípidos, destinada a proteger e lubrificar a superfície do corpo e pêlos. Estas células eliminam as suas secreções no folículo pilossebáceo. São mais numerosas e de maior tamanho na face, couro cabeludo e porção superior do tronco, e inexistentes nas palmas das mãos e plantas dos pés (48, 49)

2. Acne Vulgaris

A Acne é caracterizada vulgarmente pela presença de lesões cutâneas não inflamatórias e inflamatórias. É uma doença causada pela combinação de quatro fatores principais: excesso de produção de sebo, hiperqueratinização dos folículos, proliferação bacteriana e resposta inflamatória exacerbada (50, 51, 52).

2.1 Fisiopatologia da acne

A fisiopatologia da acne tem como fatores principais a predisposição genética, fatores ambientais, hormonais e o microbioma da pele.

A hiperqueratinização e o aumento da produção e secreção sebáceas, resultantes do aumento da concentração de hormonas androgénicas, levam a uma obstrução do folículo pilossebáceo com formação do comedão. A população microbiana comensal da pele é constituída por espécies aeróbias e anaeróbias. Neste último grupo ganha importância a bactéria *Cutibacterium acnes* que coloniza o interior do comedão, ambiente anaeróbio e rico em triglicerídeos, que servem de substrato à bactéria, levando à produção de ácidos gordos livres, irritantes para a pele (53).

Esta fase é conhecida por Acne não-inflamatória, estando associada à existência de comedões abertos, mais conhecidos por pontos negros, ou fechados, pontos brancos internos. (54)

A doença pode evoluir em gravidade para um estágio de Acne inflamatória, causada pela libertação do conteúdo do comedão para a pele. A acumulação de neutrófilos na Epiderme leva à formação de pústulas, lesões superficiais brancas cheias de pus, que podem desaparecer ao fim de dias, sem deixar cicatrizes. Reações inflamatórias mais intensas poderão levar à formação de pápulas, lesões sólidas avermelhadas, mais prolongadas no tempo e com probabilidade de formar cicatrizes. Formas ainda mais graves destacam-se pelo aparecimento de nódulos e quistos (54).

2.2 Terapêutica farmacológica

A abordagem por via tópica é a primeira abordagem terapêutica, devido à ação direta sobre as lesões acneicas, evitando as contraindicações das abordagens sistémicas, que são normalmente utilizadas para quadros mais graves da doença (55, 56).

2.2.1 Terapêutica Tópica

Retinoides

Os retinoides são substâncias com elevado poder de regulação na diferenciação celular dérmica derivadas do Retinol. Ligam-se aos recetores do ácido retinóico presentes nos queratinócitos, influenciando a transcrição genética com consequente aumento da renovação

celular e redução da queratinização e da produção sebácea. São, por isso, considerados comedolíticos e anti-inflamatórios. (40)

Organizam-se em quatro gerações, diferenciados pela sua estrutura molecular e a sua crescente especificidade para os vários tipos de recetores, com consequente aumento de efetividade e redução dos seus efeitos secundários. (52)

São exemplos comumente utilizados a Tretinoína (1ª geração), o Adapaleno (3ª geração) e Trifaroteno (4ª geração), em formas farmacêuticas de creme e gel.

Os principais efeitos secundários desta classe de fármacos incluem eritema, descamação da pele, irritação e fotossensibilidade, com consequente aumento do risco de queimaduras solares. Para evitar esses efeitos o tratamento deverá passar por um incremento progressivo da dose aplicada, iniciando por dias alternados. É essencial o uso complementar de cremes hidratantes e de protetor solar. Existe um risco de teratogenicidade pelo que a utilização deste tratamento está contraindicada em mulheres grávidas ou a planejar engravidar. (50, 51, 52)

O tratamento tem uma duração relativamente longa, podendo necessitar de aproximadamente três meses até máxima resposta clínica. A aplicação deverá ser efetuada à noite, de forma a minimizar a fotodegradação da substância ativa. (40)

Antibióticos de utilização tópica

Os exemplos mais comumente administrados são a Clindamicina e a Eritromicina, existentes em formas farmacêuticas como geles e soluções. Embora com estruturas químicas não aparentadas, têm um mecanismo de ação semelhante, que está relacionado com o bloqueio da síntese proteica da bactéria, causado pela ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano. Apresentam concentrações inibitórias mínimas equivalentes *in vitro*, sendo que estão reportados melhores resultados da Clindamicina em espécies anaeróbias, como é o caso do *C. acnes*.

Normalmente bem toleradas após aplicação tópica, podem ser associados a ligeira secura e irritação da pele. Para além disto, têm a desvantagem do desenvolvimento de resistência bacteriana, mais prevalente na Eritromicina. Por esta razão, são maioritariamente utilizadas em terapias combinadas com outras substâncias, contornando as prováveis resistências. (50, 51, 52)

Peróxido de Benzoílo

Utilizado na Acne leve a moderada, atua através da sua propriedade antimicrobiana associada à capacidade de destruição da parede celular da *C. acnes* por oxidação, por via da criação de radicais livres, inibindo a sua atividade. À sua eficácia antimicrobiana acrescem propriedades comedolíticas e anti-inflamatórias, através da redução da lipólise e da consequente redução da concentração de ácidos gordos livres na pele. (50, 51, 40)

Pode existir em forma de gel ou creme e deve ser aplicado uma vez por dia, com melhorias visíveis no espaço de 5 dias, com máximo efeito clínico ao final de oito a doze semanas.

São reportadas dermatites de contacto e irritação local, podendo aumentar a perda transepidermica da água, com consequente afetação da função de barreira da pele. Não se conhecem efeitos teratogénicos pelo que o seu uso está indicado em grávidas.

Tem como vantagem relativamente aos antibióticos de uso tópico, o facto de não promover resistência bacteriana. (50, 51, 52, 54)

Queratolíticos

O exemplo mais conhecido entre os queratolíticos é o Ácido Salicílico. A literatura refere que as suas propriedades estão associadas a uma capacidade de solubilização da queratina. Este fármaco utiliza-se tanto em formulações farmacêuticas quanto cosméticas, nestes casos em concentrações entre 0,5% e 2%. (52)

A sua utilização é recomendada para o tratamento da Acne em doentes com intolerâncias aos retinoides tópicos. Apesar de apresentar os seus efeitos adversos de uma forma menos incidente, o Ácido Salicílico pode também gerar secura da pele, irritação e prurido. (50, 51, 52)

Ácido Azelaico

O Ácido Azelaico trata-se de um ácido di-carboxílico de origem natural com propriedades antimicrobianas, queratolíticas e anti-inflamatórias. Tem também propriedades antioxidantes, apresentando a mais-valia de ajudar também no combate à hiperpigmentação característica resultante das lesões acneicas.

As suas formulações são comercializadas em gel ou creme, em concentrações entre os 15% e os 20%. Tal como muitos dos tratamentos já abordados, apresenta como efeitos secundários indesejáveis a probabilidade de causar prurido, ardor e dor no local de aplicação. (50, 51, 52)

2.2.2 Terapêutica Sistémica

A abordagem terapêutica por via sistémica é a escolha para casos de doença acneica inflamatória de maior gravidade.

Antibióticos de administração oral

Esta classe de fármacos, inclui diversas famílias de antibióticos.

As Tetraciclinas, das quais a mais comumente utilizada é a Doxiciclina, são a primeira escolha neste tipo de estratégia terapêutica. Atuam ao nível da inibição da síntese proteica de *C. acnes*, através da ligação à subunidade 30S ribossomal, bloqueando a transcrição. (52, 40) Os seus

efeitos secundários incluem desconforto gastrointestinal e abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. No entanto, estes sintomas podem ser minimizados mediante a sua administração com alimentos. Apesar da maioria das tetraciclinas apresentarem a limitação de não deverem ser administradas concomitantemente com produtos lácteos, dada a influência na sua absorção, a Doxiciclina é uma exceção à regra. Para além disto, esta classe de antibióticos é promotora de fotossensibilidade, sendo reportadas reações adversas na pele de indivíduos em tratamento e sujeitos a exposição solar. Deste modo, é imperativo o aconselhamento da utilização de proteção solar.

Em casos em que o uso de tetraciclinas é contraindicado, como sejam crianças com idade inferior a 8 anos, grávidas ou pacientes sujeitos a reações alérgicas ou de hipersensibilidade, a escolha pode recair noutras classes de antibióticos como os Macrólidos. Os Macrólidos têm como precursor a Eritromicina, sendo a Claritromicina e a Azitromicina dois derivados semissintéticos, com benefícios ao nível do espectro de ação, estabilidade e farmacocinética. Sendo basicamente bacteriostática, a Eritromicina pode atingir uma atividade bactericida em concentrações mais elevadas, atuando de forma mais eficaz sobre cocos e bacilos aeróbios Gram-positivo. Estes antibióticos, por sua vez, atuam pela inibição da síntese proteica ao ligarem-se à subunidade 50S do ribossoma bacteriano. (50, 40) Dada a inativação provocada pela acidez estomacal, são veiculados em formas orais gastrorresistentes.

Por vezes, em casos mais raros, podem ser utilizados derivados da penicilina, tais como a Ampicilina e Amoxicilina. (52)

No geral, qualquer tratamento para a Acne com antibiótico administrado oralmente tem uma duração de tratamento limitada a cerca de três meses, de modo a evitar possíveis resistências. Dadas estas restrições temporais, é essencial manter um tratamento tópico posterior, como garantia de remissão da doença. (54)

Terapia hormonal

Tal como resumido no capítulo dedicado à fisiopatologia da Acne, a concentração de hormonas androgénicas, como são a Testosterona e o seu metabolito ativo dihidro-Testosterona, têm um papel fundamental na hiperqueratinização e exacerbação da produção sebácea, percussoras do processo de infeção e inflamação subsequentes.

Está descrita a existência de uma relação entre a hiperandrogenemia em mulheres adultas ou crianças pré-púberes e o excesso de produção sebácea. Assim, a terapia hormonal nestes casos passa pela utilização ou de antiandrogénios ou Anticoncecionais orais combinados (57).

Os anticoncecionais orais combinados são comercializados como comprimidos, cujas substâncias ativas são estrogénios e progestagénios. Utilizados como redutores de androgenicidade, atuam reduzindo a queratinização e produção sebácea. Um dos exemplos

utilizado em Portugal é a combinação drospirenona/etinilestradiol (58). Este tipo de terapia é utilizada em tratamentos mais longos do que o caso dos antibióticos. No entanto limitada, no caso de pacientes com tendência para eventos tromboembólicos. Outros efeitos indesejáveis incluem alterações de humor, aumento de peso, problemas gastrointestinais e sangramento de escape. (52, 54)

Os antiandrogénios são substâncias que atuam por meio do bloqueio da síntese ou antagonismo dos recetores dos androgénios. O exemplo mais utilizado é a espironolactona, primariamente utilizada como diurético. Esta compete com a dihidro-Testosterona pelos recetores androgénicos, e simultaneamente inibe vários passos na formação de esteroides. Estes fármacos têm uma eficácia equivalente à antibioterapia, com a vantagem de poderem ser usados em tratamentos mais prolongados. Dada a sua ação antiandrogénica, está desaconselhada a sua administração a mulheres grávidas, uma vez que pode provocar feminização do feto masculino. De igual forma, deve ser aconselhada a contraceção a mulheres em idade fértil sujeitas a este tratamento (52, 54, 40).

Retinoides orais

O exemplo mais conhecido no tratamento da Acne é a Isotretinoína, um retinoide de primeira geração, que apenas se mostrou eficaz em tratamento oral. Desta forma, tanto o seu mecanismo de ação, como efeitos secundários e cuidados a nível sistémico passam pela mesma situação que os retinoides já abordados.

Neste caso, a sua administração concomitante com alimentos aumenta da absorção. Apesar disso, deve ser evitada qualquer tipo de suplementação em Vitamina A, dado o risco de aumento dos efeitos secundários. É normalmente efetuado um tratamento com duração de cerca de 6 meses, em monoterapia. (51, 52, 58)

2 Tratamentos emergentes: CABTREO®

Anteriormente, foram resumidas as várias alternativas terapêuticas individuais para aplicação tópica, que tinham a sua intervenção em diferentes fases do desenvolvimento da Acne. A utilização concomitante e complementar dessas alternativas é muitas vezes desejável e aconselhada, obtendo benefícios ao nível da efetividade terapêutica, na redução de efeitos secundários indesejáveis de cada um e, não menos importante, na adesão à terapêutica por parte dos utentes, dada a redução da complexidade dos tratamentos. O mercado tem já disponíveis vários medicamentos que correspondem a terapêuticas duplas combinadas, duas substâncias ativas na mesma forma farmacêutica. (59) Em Portugal encontram-se aprovados pelo INFARMED e disponíveis no mercado associações como Adapaleno e BPO (60), Clindamicina e Tretinoína (61), Clindamicina e BPO (62).

No final de 2023 a FDA aprovou o primeiro medicamento correspondente a um tratamento para aplicação tópica, uma vez por dia, em combinação tripla de dose fixa. Trata-se do CABTREO®, antes designado IDP-126, gel contendo Clindamicina 1,2%/ Adapaleno 0,15%/BPO 3,1%, estruturas químicas apresentadas na Figura 2, indicado para tratamento da Acne em utentes com idade igual ou superior a 12 anos (47, 63). Estudos clínicos demonstraram que a remissão da doença foi significativamente superior à obtida com as combinações duplas destes componentes, já existentes no mercado. (64)

Tal como estudado anteriormente, atua nas diferentes etapas da instalação e desenvolvimento da doença:

- Efeito bactericida da Clindamicina, com consequente inibição da colonização do comedão
- Efeito regulador da diferenciação dos queratinócitos do Adapaleno, com redução da hiperqueratinização e hiperprodução sebácea
- Efeito bactericida do BPO, complementando a ação do antibiótico, ao que acresce as suas propriedades comedolíticas e anti-inflamatórias. (52, 59)

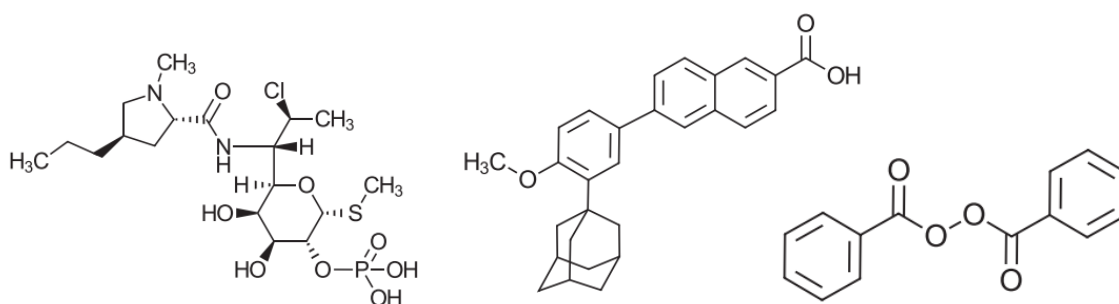


Figura 2 – Estruturas químicas dos princípios ativos do Cabtreo® (Clindamicina/Adapaleno/BPO)
(65)

A utilização concomitante do BPO e da Clindamicina permite um aumento da eficácia da ação antimicrobiana e contribui para a redução das resistências ao antibiótico. Para além disto, o CABTREO® é comercializado como formulação de gel aquoso com propilenoglicol, um humectante e hidratante, que contribui para a redução do efeito irritante normalmente associado ao BPO e aos retinoides como o Adapaleno. (66)

Os ensaios clínicos levados a cabo durante 12 semanas demonstram uma eficácia significativa do CABTREO®. O sucesso do tratamento foi alcançado em cerca de 50% dos participantes, medido como uma redução de 2 pontos no sistema de graduação EGSS, apresentado na Tabela 6. (66)

Tabela 6 – Sistema de Graduação da Acne EGSS (67)

Grau	Valor	Definição
Limpo	0	Pele normal, limpa, sem evidência de acne vulgar
Praticamente Limpo	1	Presença rara de lesões não inflamatórias, com raras pápulas não inflamadas
Ligeiro	2	Algumas lesões não inflamatórias presentes, com poucas lesões inflamatórias
Moderado	3	Lesões não inflamatórias predominam, com múltiplas lesões inflamatórias evidentes
Grave	4	Lesões inflamatórias são mais aparentes, muitos comedões e pápulas/pústulas
Muito Grave	5	Lesões altamente inflamatórias predominam, número variável de comedões, muitas pápulas/pústulas e muitas lesões nodulocísticas

As reduções médias absolutas das lesões acneicas, inflamatórias ou não, ao longo de 12 semanas, foram superiores com o CABTREO® em comparação com o seu veículo, sendo que às 4 semanas já eram visíveis resultados positivos. É descrita uma boa adesão geral ao tratamento (90%), com uma baixa taxa de abandono devida à ocorrência de efeitos secundários não tolerados (4%).

As avaliações de segurança e tolerabilidade demonstraram a ocorrência de efeitos secundários ligeiros ou moderados, quando em comparação com o veículo, tipicamente associados à utilização destas substâncias ativas, como eritema, prurido, sensação de queimadura ou ardor. Não foram reportados episódios de descamação severa ou hipopigmentação. Também demonstrou ganhos de eficácia comparativamente com os estudos realizados sobre os geles de dupla combinação dos seus três componentes. (66)

c. Conclusão

A Acne é uma doença com forte prevalência a nível global, com maior incidência em estratos etários associados à puberdade e adolescência. Este período francamente sensível do desenvolvimento psíquico e social do indivíduo pode levar a uma débil construção de personalidade associada a déficit de autoestima. O impacto psicossocial da doença é grande, sendo fundamental garantir a existência de estratégias terapêuticas que sejam, para além de eficazes e seguras, facilitadoras da adesão por parte dos utentes a quem se destinam.

Existem há vários anos no mercado diversas soluções terapêuticas, desde tópicos a sistêmicas, sendo que a escolha destas últimas está relacionada com uma maior gravidade da doença.

As várias substâncias ativas incidem nos diferentes fatores desencadeantes da doença. A evolução da investigação nesta área tem vindo a focar-se, mais do que na descoberta de novas substâncias, nas possíveis combinações para administração tópica, dos vários compostos já bem conhecidos e comumente utilizados. Destas combinações tem sido possível obter ganhos de eficácia, segurança e adesão à terapêutica.

Novas formulações, como CABTREO®, gel de Clindamicina 1,2%/ Adapaleno 0,15%/ BPO 3,1%, aparenta ser uma evolução positiva no tratamento tópico da Acne dados os ganhos de eficácia, garantias de segurança e tolerabilidade e, acima de tudo, incremento da adesão à terapêutica. Este último aspeto deve-se à simplificação da mesma, proveniente de uma aplicação diária única das três substâncias ativas.

Conclusão global

A etimologia da palavra portuguesa Estágio remete para o francês setecentista *stage*, “período que um cônego deve passar na sua igreja antes de poder entrar de posse de seus direitos por completo”. Provém do Latim *stagium*, que significa “Residência, local para morar”. *Stagiaire* (francês sec. XIX) já corresponde ao português Estagiário, o estudante ou profissional que durante certo período presta serviços, com o objetivo de se adaptar a novas funções ou de adquirir novas competências.

Entre fevereiro e agosto deste ano “residi” em duas “casas” onde tive a oportunidade de aplicar conhecimentos. Adquiri novas competências. Fui orientada por futuros pares profissionais que, dando-me o suporte necessário, me incentivaram através de uma prática real do seu dia-a-dia profissional.

Confrontada com esta realidade prática concluo que os cinco anos do MICF me dotaram das ferramentas necessárias para encarar a atividade profissional, como farmacêutica, nestas áreas da Farmácia Hospitalar e Comunitária.

Tive ainda o privilégio de poder exercer parte do estágio em contexto europeu, através do programa ERASMUS+. Esta experiência, para além da vivência numa comunidade e culturas diferentes, possibilitou-me a percepção de que, como estudantes de Ciências Farmacêuticas portuguesas, estamos capacitados para exercer as melhores práticas profissionais em contextos de referência.

Embora já tivesse essa ideia, concluí que a farmácia comunitária tem e pode reforçar, um papel extraordinário numa área tão importante como a dispensa do medicamento e a sua boa utilização. Ao contribuir fortemente para a literacia em saúde e ao estar perto de quem não a possui, tem condições para exercer uma atividade com um cariz social, de base científica, com acrescento de valor para a nossa sociedade. Sempre com o farmacêutico como motor.

Percebi também que os desafios do quotidiano me levarão a reforçar o estudo e aquisição de novas capacidades, seja ao nível dos conhecimentos que já possuo, dada a constante evolução técnica e científica, seja em áreas que posso acrescentar ao meu saber.

Bibliografia

- (1) *IRCCS National Cancer Institute Foundation - Alleanza contro il cancro*. (2021, May 25). Alleanza Contro Il Cancro. Disponível em: <https://alleanzacontroilcancro.it/en/istituto/irccs-istituto-nazionale-dei-tumori-int/>
- (2) *Servizio Sanitario Nazionale: ILEA*. (2019, January 30). *Ministero Della Salute*. Disponível em: <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?area=Lea&id=5073&lingua=italiano&menu=vuoto>
- (3) *LEA, Regioni e Province autonome*. (2019, January 30). *Ministero Della Salute*. Disponível em: <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=4694&area=Lea&menu=leaEssn>
- (4) *Strutture in Staff*. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Dei Tumori. Disponível em: <https://www.istitutotumori.mi.it/strutture-in-staff-direzione-sanitaria>
- (5) *The top 10 causes of death*. (2024, August 7). World Health Organization. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- (6) *Le statistiche del cancro*. (2023, December 14). Fondazione AIRC per La Ricerca Sul Cancro. Disponível em: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro>
- (7) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: MabThera 100 mg concentrado para solução para perfusão. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/mabthera-epar-product-information_pt.pdf
- (8) *A Study of Belzutifan (MK-6482) in Combination With Lenvatinib Versus Cabozantinib for Treatment of Renal Cell Carcinoma (MK-6482-011)*. (2024, July 18). NIH National Library of Medicine. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04586231?spons=Merck%20Sharp%20%26%20Dohme%20LLC&aggFilters=phase:3&term=mk-6482-011&rank=1#study-plan>
- (9) *Belzutifan*. NIH National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Belzutifan>
- (10) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Kispplx 4 mg cápsulas. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/kispplx-epar-product-information_pt.pdf
- (11) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Cabometyx 20 mg comprimidos revestidos. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pt.pdf

- (12)Curry, L., & Soleimani, M. (2024). Belzutifan: a novel therapeutic for the management of von Hippel–Lindau disease and beyond. *Future Oncology*, 1–16. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/fon-2023-0679>
- (13)Rao, K. V., & Faso, A. (2012, July 1). *Chemotherapy-Induced nausea and vomiting: Optimizing Prevention and management*. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4046471/>
- (14)Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Ondansetrom 8 mg comprimidos revestidos. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (15)ORA-Plus® Oral Suspending Vehicle. Medisca. Disponível em: <https://www.medisca.com/products/ora-plus-oral-suspending-vehicle>
- (16)Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Tepkinly 4 mg/0.8 ml solução injetável. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/tepkiny-epar-product-information_pt.pdf
- (17)Leukaemia Foundation. (2024, May 22). *Diffuse large B-cell lymphoma - Leukaemia Foundation*. Disponível em: <https://www.leukaemia.org.au/blood-cancer/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/>
- (18) Linton, K. (2023, December 9). *Epcoritamab SC Monotherapy Leads to Deep and Durable Responses in Patients with Relapsed or Refractory Follicular Lymphoma: First Data Disclosure from the Epcore NHL-1 Follicular Lymphoma Dose-Expansion Cohort*. Disponível em: <https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper179887.html>
- (19) BigFarma. Disponível em: <https://bigfarma.pt/?srsId=AfmBOopM3BvqBigGNsRVY4E-UJ11UvR7rlZqfZ ta-9akXCEyhI RRJC>
- (20) Intolerância à Lactose. (2024, March 15). *Ordem Dos Farmacêuticos*. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2024/cim/e_pubs/cim_e_publicacoes_intolerancia_lactose.pdf
- (21) L. Jansson-Knodell, C., J. Krajicek, E., A. Savaiano, D., & S. Shin, A. (2020, July). *Lactose Intolerance - A Concise Review to Skim the Surface*. Mayo Clinic Proceedings. Disponível em: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(20\)30483-3/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(20)30483-3/fulltext)
- (22) Malik, T. F., & Panuganti, K. K. (2023, April 17). *Lactose intolerance*. StatPearls - NCBI Bookshelf. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532285/>
- (23) Misselwitz, B., Butter, M., Verbeke, K., & Fox, M. R. (2019). Update on lactose malabsorption and intolerance: pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut*, 68(11), 2080–2091. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318404>

- (24) *Contraceção de emergência*. (2023, December 19). SNS24. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-sexual-e-reprodutiva/contracecao-de-emergencia/>
- (25) Pacheco, A., Costa, A. R., Martins, I., Palma, F., Sousa, F., Almeida, M. D. C., & Bombas, T. *Recomendações sobre Contraceção de Emergência*. Sociedade Portuguesa Da Contracepção. Disponível em: https://www.spdc.pt/files/14_Recomendacoes_CE.pdf
- (26) *Norma específica sobre a intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência*. Boas Práticas De Farmácia Comunitária - Ordem Dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/norma_especifica_sobre_a_intervencao_farmaceutica_na_contracecao_de_emergencia_7929677925ab147ce85c39.pdf
- (27) *Norma de Intervenção Farmacêutica na Contracepção de Emergência*. Direção Nacional Da Ordem Dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/contracepcao_emergencia_10852746935cb5ec20ac8c7.pdf
- (28) *Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia (EF)*. INFARMED. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+de+Dispensa+Exclusiva+em+Farm%C3%A1cia+%28EF%29/3b756566-62c9-4d4f-8ff5-f62d0b179bc5?version=1.1>
- (29) International Pharmaceutical Federation (FIP). Medication review and medicines use review: A toolkit for pharmacists. The Hague: International Pharmaceutical Federation; 2022. Disponível em: <https://www.fip.org/file/5100>
- (30) *Orientações para a Revisão da Medicação*. (2021, April 15). Direção Nacional Da Ordem Dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/orientacoes_para_revisao_da_medicao_204747483665d75b69213fb.pdf
- (31) Choi, K., Jeong Lee, Y., Park, S., Kyung Je, N., & Sun Suh, H. (2022, December). *Efficacy of melatonin for chronic insomnia: Systematic reviews and meta-analyses*. Sleep Medicine Reviews, Volume 66. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1087079222001058?via%3Dihub>
- (32) Comai, S., & Gobbi, G. (2024). Melatonin, melatonin receptors and sleep: Moving beyond traditional views. *Journal of Pineal Research*, 76(7). Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jpi.13011>
- (33) CARRONDO, A. P., CARDOSO, A. S., MOREIRA, D., ALEXANDRE SILVA, P., & GL CRUZ, J. P. (2021, July). *Perturbações do Sono: Insónia*. Centro De Informação Do Medicamento - Ordem Dos Farmacêuticos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_jul_set_2021_9312507706189359b9d9cd.pdf

- (34) Ferreira, D. *Quais são os principais distúrbios de sono?* Associação Portuguesa Do Sono. Disponível em: <https://www.apsono.com/pt/noticias/noticias-do-sono/24-noticias/noticias-do-sono/391-quais-sao-os-principais-disturbios-de-sono>
- (35) Ellis, J. G., Perlis, M. L., Espie, C. A., Grandner, M. A., Bastien, C. H., Barclay, N. L., Altena, E., & Gardani, M. (2021). The natural history of insomnia: predisposing, precipitating, coping, and perpetuating factors over the early developmental course of insomnia. *SLEEP*, 44(9). Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab095>
- (36) Schutte-Rodin, S., Broch, L., Buysse, D., Dorsey, C., & Sateia, M. (2008). Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic insomnia in Adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 04(05), 487–504. Disponível em: <https://doi.org/10.5664/jcsm.27286>
- (37) Pagel, J. F., & Parnes, B. L. (2001). Medications for the treatment of sleep disorders. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 3(3). Disponível em: <https://doi.org/10.4088/pcc.v03n0303>
- (38) Skånland, S. S., & Cieślak-Pobuda, A. (2019). Off-label uses of drugs for depression. *European Journal of Pharmacology*, 865, 172732. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172732>
- (39) Bishara, D. (2023). Anticholinergic action is rarely a good thing. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 13. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/20451253231195264>
- (40) Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th ed.). (1995).
- (41) Cardinali, D. P., Pandi-Perumal, S. R., & Niles, L. P. (2008). Melatonin and its receptors: biological function in circadian sleep–wake regulation. In *Cambridge University Press eBooks* (pp. 283–314). Disponível em: <https://doi.org/10.1017/cbo9780511541674.011>
- (42) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Circadin 2 mg comprimidos de libertação prolongada. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/circadin-epar-product-information_pt.pdf
- (43) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Slenyto 5 mg comprimidos de libertação prolongada. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/slenyto-epar-product-information_pt.pdf
- (44) Arendt, J., & Aulinas, A. (2022, October 30). *Physiology of the pineal gland and melatonin*. Endotext - NCBI Bookshelf. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK550972/>
- (45) *Doenças da Pele*. Sociedade Portuguesa De Dermatologia E Venereologia. Disponível em: https://www.spdv.pt/doencas-de-pele_2
- (46) Saurat, J., Halioua, B., Baissac, C., Cullell, N. P., Hayoun, Y. B., Aroman, M. S., Taieb, C., & Skayem, C. (2024). Epidemiology of acne and rosacea: A worldwide global study. *Journal of the*

- American Academy of Dermatology*, 90(5), 1016–1018. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.038>
- (47) *What Is CABTREO. CABTREO*. Disponível em: <https://www.cabtreo.com/what-is-cabtreo/>
- (48) C. Junqueira, L., & Carneiro, J. (2007). *Histologia Básica* (11ª Edição).
- (49) Soares, M. A. (2002). *Medicamentos Não Prescritos: Aconselhamento Farmacêutico: Vol. II* (2a ed.). Associação Nacional das Farmácias.
- (50) Vasam, M., Korutla, S., & Bohara, R. A. (2023). Acne vulgaris: A review of the pathophysiology, treatment, and recent nanotechnology based advances. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 36, 101578. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2023.101578>
- (51) H. Sutaria, A., Masood, S., M. Saleh, H., & Schlessinger, J. (2023, August 17). *Acne Vulgaris*. National Library of Medicine. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459173/>
- (52) Kim, H. J., & Kim, Y. H. (2024). Exploring acne treatments: From pathophysiological mechanisms to emerging therapies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(10), 5302. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms25105302>
- (53) Platsidaki, E., & Dessinioti, C. (2018). Recent advances in understanding *Propionibacterium acnes* (*Cutibacterium acnes*) in acne. *F1000Research*, 7, 1953. Disponível em: <https://doi.org/10.12688/f1000research.15659.1>
- (54) Leung, A. K., Barankin, B., Lam, J. M., Leong, K. F., & Hon, K. L. (2021). Dermatology: how to manage acne vulgaris. *Drugs in Context*, 10, 1–18. Disponível em: <https://doi.org/10.7573/dic.2021-8-6>
- (55) Reynolds, R. V., Yeung, H., Cheng, C. E., Cook-Bolden, F., Desai, S. R., Druby, K. M., Freeman, E. E., Keri, J. E., Gold, L. F. S., Tan, J. K., Tollefson, M. M., Weiss, J. S., Wu, P. A., Zaenglein, A. L., Han, J. M., & Barbieri, J. S. (2024). Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 90(5), 1006.e1-1006.e30. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2023.12.017>
- (56) Nast, A., Dréno, B., Bettoli, V., Bukvic Mokos, Z., Degitz, K., Dressler, C., Finlay, A. Y., Haedersdal, M., Lambert, J., Layton, A., Lomholt, H. B., López-Estebarez, J. L., Ochsendorf, F., Oprica, C., Rosumeck, S., Simonart, T., Werner, R. N., & Gollnick, H. (n.d.). European Evidence-based (S3) Guideline for the Treatment of Acne. European Dermatology Forum. Disponível em: <https://www.guidelines.edf.one/uploads/attachments/cl262t0fy006olajnx74ske02-acne-2016-gl.pdf>
- (57) Dreno, B., Bagatin, E., Blume-Peytavi, U., Rocha, M., & Gollnick, H. (2018, September 24). Female type of adult acne: Physiological and psychological considerations and management. Wiley Online Library. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/ddg.13664>

- (58) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Isotretinoína 20 mg cápsulas moles. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (59) Podwojniak, A., J. Tan, I., Sauer, J., Parikh, A., A. Cohen, B., & Heath, C. (2024, May 31). Updates on Topical Dyad and Triple Combination Therapies Approved for Acne Vulgaris. National Library of Medicine. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38947674/>
- (60) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Epiduo 1 mg/g Adapaleno + 25 mg/g BPO Gel. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (61) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Acnatac 10 mg/g Clindamicina + 25 mg/g Tretinoína Gel. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (62) Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Duac 10 mg/g Clindamicina + 50 mg/g BPO Gel. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
- (63) Kunzmann, K. (2023, October 21). FDA Approves IDP-126 (Cabtreo), First Triple-Combination Drug for Acne. HCPLive. Disponível em: <https://www.hcplive.com/view/fda-approves-first-triple-combination-drug-acne>
- (64) FDA Approves Cabtreo™ (clindamycin phosphate, adapalene and benzoyl peroxide) Topical Gel For The Treatment Of Acne Vulgaris In Patients Twelve Years Of Age And Older. (2023, October 20). Bausch Health. Disponível em: <https://ir.bauschhealth.com/news-releases/2023/10-20-2023>
- (65) HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. (2023). Cabtreo. Disponível em: <https://pi.bauschhealth.com/globalassets/BHC/PI/Cabtreo-PI.pdf#page=5>
- (66) Gold, L. S., Lain, E., Del Rosso, J. Q., Gold, M., Draelos, Z. D., Eichenfield, L. F., Sadick, N., Werschler, W. P., Gooderham, M. J., & Lupo, M. (2023). Clindamycin phosphate 1.2%/adapalene 0.15%/benzoyl peroxide 3.1% gel for moderate-to-severe acne: Efficacy and safety results from two randomized phase 3 trials. Journal of the American Academy of Dermatology, 89(5), 927–935. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2022.08.069>
- (67) D Callender, V., M Young, C., Kindred, C., & C Taylor, S. (2012, July). Efficacy and Safety of Clindamycin Phosphate 1.2% and Tretinoin 0.025% Gel for the Treatment of Acne and Acne-induced Post-inflammatory Hyperpigmentation in Patients with Skin of Color. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3396458/>

Anexos

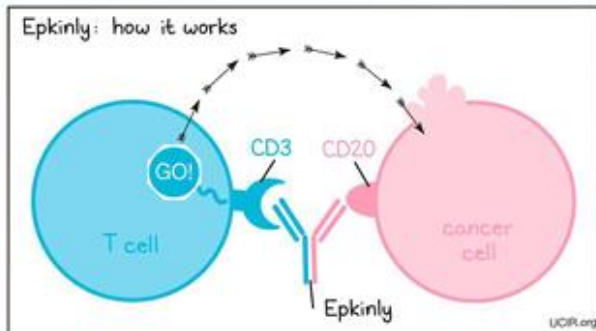
Anexo 1 – Formações realizadas durante o estágio na Farmácia Borralho

Formação	Data
Workshop Aconselhamento em Acne - Pierre Fabre	28 de maio de 2024
Workshop Sensibilidade Dentária - Oral Care	29 de maio de 2024
Cuidado da Ferida: Avaliação e Intervenção em Farmácia Comunitária - Hansaplast	4 de junho de 2024
Nutrição Clínica na Farmácia - Estratégias de Gestão de Categorias	4 de junho de 2024
Aleitamento Materno - Medela	20 de junho de 2024
Nutrição do Lactente - Fórmulas Infantis	e-learning
Eenergia e Vitalidade: a importância da Suplementação	e-learning
O Impacto da Dor na Sociedade Atual	e-learning
Fresenius Kabi - Nutrição Clínica e os novos desafios alimentares	e-learning
Gestão Nutricional do Adulto - Nutricia	e-learning



01

Indications



- Epcoritamab - monoclonal antineoplastic antibody, for the treatment of relapsed/refractory DLBCL
- Monotherapy after two lines of therapy
- Binds to CD20 on cancer cells and CD3 on T cells -> activates specific T cell response
- Fc region is silenced to prevent cellular defense mechanisms

3

01

Dosage

Tocilizumab ready to administer in case of CRS

Dosage Regimen	Cycle of treatment	Days	Dosage
Weekly	Cycle 1	1	0,16 mg
		8	0,8 mg
		15	48 mg
		22	48 mg
Weekly	Cycles 2 - 3	1, 8, 15, 22	48 mg
Every two weeks	Cycles 4 - 9	1, 15	48 mg
Every four weeks	Cycles 10 +	1	48 mg

4

01

Monitoring

Cycle	Patients	Pre-medication	Administration
1	All patients	Prednisolone / Dexamethasone / Equivalent	30 - 120 min before each; 3 days after
		Dyphenidramine / Equivalent + Acetaminophen	30 - 120 min before each
2 +	Grade 2 or 3 CRS	Prednisolone / Dexamethasone / Equivalent	30 - 120 min before each; 3 days after

Prophylaxis for pneumonia and herpes virus infection is essential.

Patients must be hydrated.

Patients should be hospitalized for 24 hours after administration of the 48 mg dose on day 15 of the 1st cycle and advised on the signs and symptoms associated with CRS and/or ICANS and how to seek immediate medical assistance if they occur.

5

02

Stability



Marketed in 0,8 ml vials containing 4 mg each.

Administered subcutaneously.

Stability of 24 hours between 2 - 8°C

Sunlight should be minimized

6

02

Pharmacokinetics

C_{max}: 3 - 4 days
Distribution Volume: 8,3 L
Elimination: 0,44 L/day
Half-life: 22 - 25 days



Metabolized via catabolic pathways

7

03

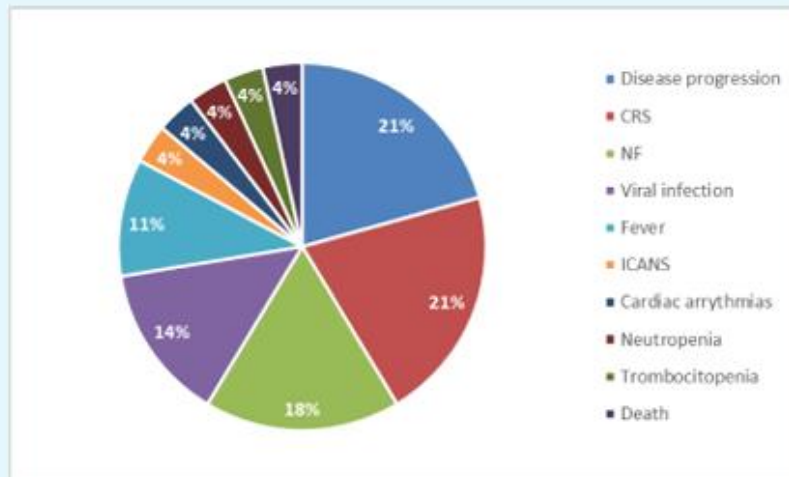
Interactions

- No studies on drug interactions with Epcoritamab conducted yet.
- Elevation of pro-inflammatory cytokines may suppress cytochrome P450 enzymatic activity.
- Monitoring recommended at treatment initiation, particularly with concomitant therapy involving cytochrome P450 substrates.
- Caution advised for concurrent use in treating CRS, ICANS, Tumor Lysis Syndrome, tumor exacerbation, severe infections, and CD20-negative disease.
- **Live and/or attenuated vaccines should not be administered during treatment with epcoritamab.**

8

03

Adverse Reactions



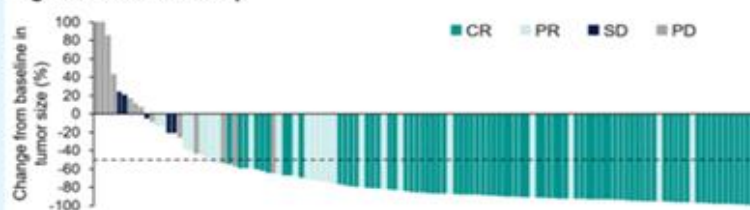
9

04

Overall Response

Recent studies have shown that the treatment with Epcoritamab conferred an overall response rate of 82% and a complete response rate of 63%.

Figure. Antitumor activity



Two patients had a change from baseline in tumor size of >100%. Seven patients were not evaluable for change from baseline in tumor size.

CR, complete response; PD, progressive disease; PR, partial response; SD, stable disease.

10

Bibliography

https://www.codifa.it/cont/codica-ricerca/27/ricerca.asp?id_scheda=4106547

https://www.ema.europa.eu/pt/documents/product-information/tepkirly-epar-product-information_pt.pdf

<https://www.leukaemia.org.au/blood-cancer/lymphoma/non-hodgkin-lymphoma/diffuse-large-b-cell-lymphoma/>

<https://ash.confex.com/ash/2023/webprogram/Paper179887.html>

Anexo 3 – Preparation sheet of Ondansetron Syrup

 Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori		Preparation: Ondansetron Oral Suspension	
Batch:		Date:	
Verify the cleanliness of equipment and glassware before proceeding – check that the balance is level. Work under a hood using personal protective equipment (PPE).			
Formulation	Quantity	Batch	Expiration Date
Ondansetron 8mg tablets	10		
Oral Plus	50 ml		
Oral Sweet	50 ml		
Stability: 43 days - 08/05/2024		Divided into: 1 vial of 100 ml	
Special storage precautions: Store in tightly closed		Additional warnings: Shake vigorously before use.	
Quality control	1st operator	2nd operator	
Verification of the accuracy of the procedures performed			
Check of the appearance and redispersibility of the preparation and that Good Manufacturing			
Check of the quantity to be dispensed			
Check of the packaging integrity			
Verification that the procedures have been executed correctly			

signature 1st operator : _____

signature 2nd operator : _____



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2023 - 2024

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