



# **RELATÓRIO DE ESTÁGIO**

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Ana Beatriz Morgado Coutinho**

**M**

2024-2025

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

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Ana Beatriz Morgado Coutinho**

**Farmácia Lemos**

17 de Janeiro a 15 de Julho

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos  
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Helena Maria Sousa Ferreira

Julho de 2025

## **Declaração de Integridade**

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 30 de Julho de 2025

**Ana Beatriz Morgado Coutinho**

## **Resumo**

O presente relatório inicia com a contextualização do local onde foi realizado o estágio, um detalhe cronológico das funções desenvolvidas e a sua explicação, bem como as atividades realizadas no âmbito do mesmo que contaram com a elaboração de um panfleto informativo para o uso consciente de antibióticos, uma formação interna para a equipa do papel do farmacêutico no processo de dispensa das bombas automáticas de insulina, uma ação educativa sobre nutrição clínica, rastreio de intolerância à lactose, e a realização de uma atividade “A pele de dentro para fora”. Conta ainda com o desenvolvimento de dois temas de interesse farmacêutico: “ Farmacogenômica nos tratamentos antidepressivos” e “Imunoterapia no tratamento do cancro” ambos escolhidos pelo seu crescente desenvolvimento promissor na prática clínica.

Por fim, é apresentada uma conclusão final, onde é feita uma reflexão do período de estágio, bem como da sua relevância para a prática futura.

## **Agradecimentos**

A mim, pelo espírito de sacrifício e a luta diária por um sonho que muitas vezes pareceu impossível.

Aos meus pais, por me permitirem sempre ser eu, e por nunca me deixarem desistir.

À minha irmã, por sempre me mostrar a leveza da vida.

Ao Paulo, possivelmente sem o seu apoio não estaria aqui hoje, permitindo sempre que em equipa isto fosse possível.

À Luísa, a pessoa que mais motivou a minha entrada na FFUP e me mostrou que era possível.

Às minhas amigas, pelas vezes que me deram força e nem sabiam o quanto eu precisava.

À minha família, que é a base da vida.

Obrigada.

## Índice geral

|                                                                                            |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| Declaração de Integridade .....                                                            | iii  |
| Resumo.....                                                                                | iv   |
| Agradecimentos.....                                                                        | v    |
| Índice geral .....                                                                         | vi   |
| Índice de Anexos.....                                                                      | viii |
| Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....                                             | ix   |
| Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular .....                    | 1    |
| SECÇÃO A – Farmácia Comunitária .....                                                      | 1    |
| 1-Contextualização do estágio curricular .....                                             | 1    |
| 2-Cronograma de atividades e sua explicação.....                                           | 1    |
| 3-Exemplo de atividades desenvolvidas.....                                                 | 3    |
| PARTE 2 – Temas de desenvolvimento .....                                                   | 11   |
| Tema 1 – Farmacogenômica nos tratamentos antidepressivos .....                             | 11   |
| Principais classes terapêuticas de antidepressivos.....                                    | 12   |
| Polimorfismos genéticos e influência no tratamento antidepressivo .....                    | 12   |
| Citocromo P450- CYP2D6/CYP2C19 .....                                                       | 13   |
| SLC6A4 - (5-HTTLPR) .....                                                                  | 14   |
| Tratamento convencional versus Tratamento com orientação Farmacogenômica .....             | 15   |
| Implicações farmacológicas da farmacogenômica .....                                        | 15   |
| Recomendações de dosagem para citalopram e escitalopram com base no fenótipo CYP2C19 ..... | 17   |
| Recomendações de dosagem para sertralina com base no fenótipo CYP2C19.....                 | 17   |
| Recomendações de dosagem para paroxetina com base no fenótipo CYP2D6 .....                 | 17   |
| Recomendação de dosagem para fluvoxamina com base no fenótipo CYP2D6 .....                 | 17   |
| Conclusão .....                                                                            | 17   |
| Tema 2 – Imunoterapia no tratamento do cancro .....                                        | 19   |
| PD-1/PD-L1 .....                                                                           | 20   |
| Figura 1- Mecanismo de interação PD-1/PD-L1.....                                           | 20   |
| Mecanismo de ação sistema PD-1/PD-L1 e relevância clínica.....                             | 21   |
| Microambiente .....                                                                        | 21   |
| Mecanismos moleculares de resistência à terapia anti-PD-1/PD-L1 .....                      | 22   |
| Terapia combinada.....                                                                     | 23   |
| Conclusão .....                                                                            | 24   |

|                                                                                  |    |
|----------------------------------------------------------------------------------|----|
| Conclusão global .....                                                           | 26 |
| Bibliografia .....                                                               | 27 |
| Anexos.....                                                                      | 32 |
| Anexo 1. Panfleto informativo para o uso correto de antibióticos.....            | 32 |
| Anexo 2. Preparação de lactose para realização do rastreio de intolerância ..... | 33 |

## **Índice de Anexos**

**Anexo 1:** Panfleto informativo para o uso correto de antibióticos

**Anexo 2:** Preparação de lactose para realização do rastreio de intolerância



## **Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.**

**TDM-** Transtorno depressivo maior

**ATC-** Antidepressivos tricíclicos

**ISRS-** Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

**IRSNs-** Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

**ANF-** Associação Nacional das Farmácias

**NK-** Células natural killer

**FDA-** Food and Drug Administration

**IFN- $\gamma$ -** Interferão Gama

**TME-** Microambiente Tumoral

**MHC-I-** Complexo Maior de Histocompatibilidade de Classe I

**MHC-II-** Complexo Maior de Histocompatibilidade de Classe II

**LAG-3-** Proteína associada ao gene 3 de ativação de linfócitos

**PSGL-1-** Ligante da glicoproteína P-selectina-1

## **Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

### **SECÇÃO A – Farmácia Comunitária**

#### **1-Contextualização do estágio curricular**

O estágio curricular para obtenção do grau de mestre em Ciências Farmaceuticas pela Universidade do Porto, decorreu na Farmácia Lemos situada na cidade de Lamego entre 17 de Janeiro a 15 de Julho, sob orientação da Dra. Helana Ferreira.

A farmácia encontra-se localizada na Quinta dos Prados de Baixo, Lugar de Rina, Loja Q/9 dentro de uma superfície comercial, na região do Douro contando com um crescente número de turistas. A equipa é constituída por 8 elementos, sendo 3 farmacêuticos e 5 técnicos de farmácia, a direção técnica está ao encargo da Dra. Helena Ferreira e Dra. Ana Luísa Teixeira como farmacêutica adjunta.

Disponibiliza serviços como avaliação de parâmetros clínicos (tensão arterial, colesterol, glicemia) a realização de testes de gravidez e a administração de injetáveis.

O seu horário de atendimento é alargado, estando aberta todos os dias das 9:00 às 00:00h permitindo dar resposta aos utentes que se deslocam à farmácia vindos da Unidade Hospitalar de Lamego sendo um parte significativa dos atendimentos prestados.

#### **2-Cronograma de atividades e sua explicação**

Na tabela 1 estão em detalhe cronológico as atividades realizadas durante o meu período de estágio na farmácia Lemos.

**Tabela 1 – Cronograma das atividades realizadas no estágio na Farmácia Lemos**

| <b>Atividades realizadas</b>                                 | <b>Janeiro</b> | <b>Fevereiro</b> | <b>Março</b> | <b>Abril</b> | <b>Maió</b> | <b>Junho</b> | <b>Julho</b> |
|--------------------------------------------------------------|----------------|------------------|--------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
| <i>Entrada de encomendas e armazenamento de medicamentos</i> |                |                  |              |              |             |              |              |
| <i>Reposição de stocks e controlo de prazos de validade</i>  |                |                  |              |              |             |              |              |
| <i>Medição de parâmetros bioquímicos</i>                     |                |                  |              |              |             |              |              |
| <i>Realização de encomendas diárias</i>                      |                |                  |              |              |             |              |              |
| <i>Atendimento</i>                                           |                |                  |              |              |             |              |              |
| <i>Dispensa de medicamentos hospitalares</i>                 |                |                  |              |              |             |              |              |

Dei início ao meu estágio na Farmácia Lemos no dia 17 de Janeiro, iniciando com a receção de encomendas diárias utilizando o sistema **Sifarma 2000** e armazenamento das mesmas de forma a me entreirar com o *backoffice* bem como a sua organização, reposição de *stocks* e controlo dos prazos de validade. Em fevereiro, realizava a medição de parâmetros bioquímicos autonomamente. Em abril tive a possibilidade de efetuar com supervisão encomenda diária ao fornecedor tendo-me sido explicado gestão de stocks e como era feita essa gestão diariamente numa encomenda. Em maio efetuei atendimentos de forma autónoma, tendo sempre assistindo até então a atendimentos, a farmácia Lemos dispõem da dispensa de medicamentos hospitalares e em maio com a supervisão da farmacêutica responsável comecei a efetuar a dispensa, importante ressaltar que se trata de um serviço

gerido por um farmacêutico responsável neste caso a farmacêutica adjunta Dra. Luísa Teixeira sendo que a sua supervisão era obrigatória.

### **3-Exemplo de atividades desenvolvidas**

#### **Atividade 1: “Utiliza-me bem” elaboração de um panfleto informativo para o uso consciente de antibióticos**

Durante a realização do meu estágio curricular foi notável lacunas na informação de terapia antimicrobiana que por vezes levam a um uso incorreto de antibióticos, desde solicitar sem prescrição médica a abandonar o tratamento precocemente surgindo a necessidade de esclarecer os utentes do impacto que isso teria elaborando para tal um panfleto informativo (**Anexo 1**) de forma a promover a consciencialização de um uso correto.

A farmácia comunitária representa a primeira porta de entrada para o sistema nacional de saúde, tendo um papel fundamental junto da população na educação e promoção de boas práticas. Cabendo ao farmacêutico promover recomendações básicas que serão fundamentais para o sucesso do tratamento.

Uma das preocupações mais emergentes do século XXI na área da saúde trata-se precisamente do aumento das resistências a antibióticos que ocorrem quando as bactérias são capazes de criar mecanismos que as possibilitam sobreviver e proliferar mesmo na presença de antibacterianos que antes tinham a capacidade de as eliminar ou inibir o seu crescimento. A organização mundial de saúde (OMS) alerta para o aumento crescente de resistências antimicrobianas (1) (2). Estudos recentes indicam que o desenvolvimento de novos antibióticos não tem sido capaz de dar resposta ao crescente desenvolvimento de resistências, tendo sido aprovados desde o dia 1 de janeiro de 2020 apenas sete novos antibióticos para comercialização na união europeia (2).

Os antibióticos representam a classe terapêutica principal no combate a infeções bacterianas algumas delas potencialmente fatais. Sem eles muitos avanços que ocorreram na medicina seriam inviáveis devido ao risco de infeções. No entanto o seu uso inadequado representa cada vez mais uma preocupação, pois contribui fortemente para as resistências antimicrobianas (3).

A resistência antimicrobiana representa uma ameaça crescente à saúde pública intensificada pelo uso inadequado de antibióticos, sendo que uma infeção por bactérias resistentes está na base do desenvolvimento de doenças graves, aumento de internamentos hospitalares e taxas de mortalidade acrescidas (4).

Diversos estudos têm vindo a ser realizados relacionando o uso inadequado e crescente de antibióticos com o aparecimento de doenças crónicas apontando para uma disbiose da microbiota intestinal podendo esta provocar alterações significativas na microflora intestinal, função metabólica e alterações na expressão de genes que se podem traduzir no desenvolvimento de doenças crónicas (5).

**Conclusão:** Promover uma correta utilização de antibióticos e conscientizar o utente para o impacto de uma utilização inadequada torna-se cada vez mais fundamental para a proteção da saúde. Esta atividade de sensibilização torna-se pertinente no contexto do estágio, pois permite aplicar conhecimentos numa perspetiva educativa e preventiva sensibilizando o utente de uma forma rápida disponibilizando o panfleto para uma leitura breve.

A informação que consta no panfleto realizado (**Anexo 1**) promove a prática de comportamentos responsáveis durante o tratamento com linguagem adequada, contribuindo para um uso mais racional do medicamento diminuindo resistências antimicrobianas.

É fundamental um reforço contínuo nos diversos locais de saúde, promover campanhas informativas de forma a elucidar o utente do impacto de uma má utilização de antibióticos.

### **Atividade 2: “ Formação interna para a equipa do papel do farmacêutico no processo de dispensa das bombas automáticas de insulina”**

No decorrer da Portaria n.º 18/2025/1, de 21 de janeiro que regulamenta a dispensa de sistemas de perfusão subcutânea contínua de insulina bem como respetivos consumíveis à sua utilização em farmácia comunitária surgiu a necessidade de promover uma formação para a equipa sobre as questões envolventes nessa dispensa, bem como os tipos de bombas existentes e que cuidados devesse ter o utente. O farmacêutico desempenha um

papel importante na dispensa sendo para isso necessário adquirir o conhecimento para o sucesso do tratamento (6).

As bombas automáticas de insulina são consideradas dispositivos médicos de dimensões reduzidas que permitem a monitorização da glicose integrada à administração de insulina atendendo às necessidades de cada utilizador administrando insulina basal de forma a dar resposta à necessidade diária e de insulina em bólus permitindo uma resposta adequada à necessidade extra de administração de insulina sobretudo nas refeições. A sua utilização tem sido crescente na prática clínica por se demonstrarem confiáveis e permitir uma melhor adesão ao tratamento evitando as injeções diárias que em muitos casos se podem tornar uma entrave (7). Nestes dispositivos a administração basal de insulina é feita continuamente correspondendo entre 30 a 50% da dose diária total de insulina sendo utilizada apenas um tipo de insulina privilegiando as de ação rápida, podendo a sua necessidade variar ao longo do dia estando esse efeito relacionado com algumas alterações que podem ocorrer como períodos de maior stress, condição de doença, prática de atividade física mais intensa (7).

Existe também a administração de uma dose única de insulina que é a chamada insulina pré-prandial que adequa as necessidades de cada refeição, estando na maior parte das bombas automáticas integrado calculadores que determinam as doses a administrar (7).

No ato da dispensa o farmacêutico deve dar algumas considerações ao utente para garantir o sucesso do tratamento, como é o caso de existir alguma falha na bomba estando a ser feita uma administração indevida importante realçar que é fundamental verificar se existe alguma mensagem de erro no equipamento e enquanto não estiver o problema solucionado o utente deve fazer a administração de insulina através de injeção recorrendo a insulina de ação rápida sendo fundamental uma monitorização constante da glicemia. Caso o problema persista o utente deve recorrer ao esquema terapêutico prescrito pelo médico optando por insulina de ação prolongada, tendo sempre em conta a última administração feita assim que voltar a usar a bomba (7). Em queixa de vermelhidão no local, dor ou qualquer reação cutânea o utente deve ser alertado para proceder à troca do conjunto bem como do local de infusão. Estes procedimentos são essenciais para garantir uma infusão eficaz e segura, reduzindo o risco de complicações destacando-se o papel do farmacêutico (7). O farmacêutico no ato da dispensa deve alertar para sempre que se

aplica uma nova cânula, que ocorre geralmente entre 2 a 3 dias deve haver sempre o cuidado de alternar os locais de infusão o utente deve evitar áreas com hematomas, inflamação, sendo os locais preferenciais para aplicação o abdómen, braços, nádegas, coxas, caso exista uma alergia ao material da cânula o utente deve informar para que a sua substituição seja feita por cânulas de aço em alguns casos de desconforto o farmacêutico pode aconselhar a aplicação de um spray cutâneo minimizando a exposição (7).

Na circular 0044-2025 emitida pela ANF a 13 de Fevereiro de 2025 constam algumas informações relevantes para o farmacêutico no ato da dispensa sendo necessário as equipas estarem familiarizadas. A prescrição das bombas automáticas de insulina bem como os seus consumíveis é feita exclusivamente por receitas médicas eletrónicas sendo as mesmas emitidas com uma validade de 12 meses estando obrigatoriamente mencionada na mesma a portaria referente à dispensa (Portaria n.º 18/2025/1, de 21 de janeiro). De realçar que cada dispositivo dispensado tem um período de utilização definido para o qual está estabelecido que o utente não poderá adquirir outro produto participado durante esse período (6).

**Conclusão:** A atividade realizada mostrou-se pertinente no contexto de adaptação ao novo regime de dispensa em farmácias comunitárias, sendo necessário o conhecimento da equipa para promover um tratamento seguro, bem como as particularidades que possam existir no momento da dispensa.

O papel do farmacêutico torna-se relevante no apoio ao utente com diabetes nesta adaptação ao uso do novo dispositivo promovendo uma gestão segura contando para tal com equipas adaptadas, sendo a dispensa efetuada em farmácia comunitária o utente conta com uma maior acessibilidade reduz as deslocações ao hospital, horários mais convenientes sem necessidade de marcação prévia e dispõem de um acompanhamento farmacêutico. As bombas automáticas de insulina têm intensificado a prática clínica promovendo uma melhor qualidade de vida ao utente e adesão ao tratamento.

### **Atividade 3: “Ação educativa sobre nutrição clínica com a *Fresenius Kabi*”**

Cada vez mais a procura de nutrição especializada em farmácia comunitária é crescente podendo estar presente em todas as fases da vida desde a pediatria até à geriatria. Estima-se que o risco de desnutrição ou défice na resposta às necessidades energéticas e proteicas em ambiente hospitalar possa chegar aos 50% (8), além disso a nutrição especializada tem vindo a ser um pilar no tratamento oncológico sendo que 85% dos doentes oncológicos apresentam distúrbios nutricionais (9). Está demonstrado que a partir dos 40 anos ocorre a perda de massa muscular definida como sarcopenia que poderá ter origem em diversas causas, o que intensifica a importância de uma correta ingestão de proteína sendo que uma ingestão diminuta poderá ter um impacto negativo diminuindo a capacidade de realizar tarefas do quotidiano (10).

Nesse sentido vão surgindo algumas questões nas equipas sobre que produto melhor se adequa a cada situação, no decorrer dessa crescente procura surgiu a possibilidade de durante o meu estágio desenvolver uma ação com o apoio do laboratório *Fresenius Kabi* onde foram esclarecidas dúvidas dando resposta às necessidades de cada utente que procurava esse tipo de nutrição escolhendo a que melhor se adequava a cada caso específico. A ação ocorreu com a montagem de um *stand* na farmácia onde foi possível apresentar algumas opções disponíveis no mercado, o utente dispôs da possibilidade de experimentar alguns suplementos e diferentes sabores, questionar dúvidas, foram dadas algumas dicas de formas de consumo dos produtos de forma a facilitar algumas situações que possam surgir durante a toma. É importante que o farmacêutico tenha um papel ativo, estando integrado com as vastas gamas disponíveis no mercado, dicas que poderão ser úteis ao utente de forma a garantir os resultados da terapêutica nutricional.

**Conclusão:** A atividade realizada demonstrou que de facto, existiam algumas lacunas no conhecimento deste tipo de nutrição e qual a mais adequada a cada caso em específico. Foi também mencionado por muitos dos utentes o custo elevado e que em muitos dos casos teriam que recorrer a outras alternativas.

É cada vez mais fulcral que as equipas sejam multidisciplinares e que desenvolvam conhecimento na área de forma a prestar o melhor aconselhamento, sendo que em muitos dos casos são o recurso primário dos utentes.



Foram dadas algumas sugestões mediante as necessidades apresentadas, nomeadamente alguns utentes que já faziam e referiram que ao longo do tempo a resistência ao tratamento aumenta, tendo sido dadas dicas práticas de como ultrapassar algumas dessas questões optando por receitas úteis no dia a dia de quem faz este tipo de suplementação ultrapassando algumas dessas barreiras ao tratamento, o laboratório *Fresenius Kabi* disponibiliza uma página *on-line* onde podem ser consultados todos os produtos bem como as receitas de forma a fornecer alternativas práticas aos utentes.

#### **Atividade 4: “Rastreio de intolerância à lactose”**

Recentemente chegaram às farmácias comunitárias a possibilidade de realizar testes rápidos de intolerância à lactose, tendo tido a hipótese durante a realização do meu estágio de assistir à apresentação do laboratório *tecnimed* acerca do mesmo.

A lactose representa a principal fonte calórica do leite, tendo os laticínios uma taxa de ingestão energética na europa de 14% (11). A intolerância à lactose é uma condição clínica que engloba sintomas como dor e distensão abdominal, diarreia que se apresentam pelo consumo em indivíduos com má absorção de lactose, que compreende uma prevalência global de cerca de 68% (11,12). Importante ressaltar que a má absorção de lactose e intolerância são situações clinicamente diferentes, enquanto que a má absorção de lactose é indicativo de uma falha tanto na digestão como na absorção de lactose no Intestino delgado a intolerância a lactose é a incapacidade de digerir a lactase, enzima responsável pela digestão da lactose apresentando os sintomas anteriormente referidos sendo necessário uma dieta restritiva de lactose apenas neste último caso. Algumas condições podem exacerbar a intolerância como dose de lactose, expressão da lactase e microbioma intestinal, hipersensibilidade visceral que em muitos dos casos está associado a ansiedade ou Síndrome do Intestino Irritável (11,12), sendo este um critério de exclusão para a realização do teste, como também um diagnóstico de doença celíaca e cirurgia gastroenterológica.

A realização do teste é feita inicialmente com uma medição da glicémia capilar basal, ingestão de 150 ml da solução de lactose (**Anexo 2**) após 10 minutos é realizada uma segunda medição da glicémia capilar basal, e após mais 10 minutos é realizada uma terceira

medição, estando reunidas condições para interpretação dos resultados que deve ser feita da seguinte forma: perante uma variação de glicémia superior a 20mg/dl o utente não é intolerante à lactose, quando a variação de glicémia é entre 0-20 mg/dl considera-se que estamos perante uma intolerância.

**Conclusão:** O rastreio de intolerância à lactose poderá funcionar como um despiste sempre que num atendimento aparecer dois ou mais sintomas após um consumo de laticínios como distensão abdominal, flatulência, dor abdominal, permitindo à equipa um aconselhamento mais preciso caso se verifique que o utente apresenta de facto uma intolerância. Neste caso as diretrizes do atendimento passarão por recomendar suplementos orais de lactase que irão ajudar a digerir a lactose em caso de ingestão da mesma, recomendação do uso de prebióticos reequilibrando a microbiota intestinal e estimulando a produção bacteriana de lactase no cólon (12).

#### **Atividade 5: “A pele de dentro para fora”**

Foi notório durante a realização do meu estágio uma procura de produtos dermocosméticos em diferentes situações, alguns utentes com prescrição médica, outros por aconselhamento de terceiros e em alguns casos o pedido de aconselhamento para o produto que mais seria adequado. Utilizando ferramentas que adquiri no decorrer do curso, nomeadamente com a unidade curricular frequentada Dermofarmácia e Cosmética e sendo esta uma área de grande interesse para mim, surgiu esta atividade que disponibilizou aos utentes da farmácia um aconselhamento dermocosmético personalizado promovendo desta forma uma compra sustentável tendo sido colocadas questões como: “Qual é a sua rotina de pele?” “Sabe qual é o seu tipo de pele?” “Consegue entender quais as necessidades da sua pele?”

A pele é o maior órgão do corpo humano, desempenhando funções de extrema importância sendo barreira contra agressões físicas, químicas e microbianas e um especial destaque para funções endócrinas sendo responsável pela síntese de vitamina D. Além disso é na pele que ocorrem uma vasta variedade de processos inflamatórios que permitem imunidade contra infeções (13,14).

A dermocosmética é definida como o ramo da dermatologia que utiliza produtos cosméticos como apoio ao tratamento de muitas patologias de pele. Ao longo das últimas décadas tem ganho especial destaque devido ao avanço científico e tecnológico e ao crescente conhecimento da fisiologia da pele e o seu comportamento como resposta a várias agressões ambientais, permitindo incorporar novos princípios ativos que irão potenciar o tratamento (15). O avanço na área tem permitido a criação de formulações cada vez mais adaptadas à idade, fenótipo da pele, área de aplicação dando uma resposta a cada necessidade (15). Neste sentido torna-se importante o papel do farmacêutico, de forma a prestar um aconselhamento que vá de encontro a cada necessidade do utente, tendo cada vez mais uma panóplia de produtos e informação ao seu dispor.

**Conclusão:** Durante a realização da atividade foi precetível que muitos dos utentes tinham em casa produtos que já não usavam, sendo muitos deles comprados por algum tipo de influência e não dando resposta às suas necessidades ultrapassando em muitos dos casos o prazo de abertura para uma utilização segura. A promoção de uma compra sustentável e racional era o objetivo da atividade, esclarecendo algumas dúvidas na aplicação dos produtos, que produto estaria mais adequado e quais as maiores necessidades sentidas. Foi ainda possível fornecer amostras de produtos aos utentes para que estes tivessem oportunidade de testar antes de realizar a compra.

## **PARTE 2 – Temas de desenvolvimento**

### **Tema 1 – Farmacogenômica nos tratamentos antidepressivos**

A farmacogenômica, é definida como o ramo da farmacologia que se concentra no estudo de como o genótipo influenciara a resposta ao medicamento, podendo prever reações adversas e ser um apoio clínico na prescrição e dosagem a administrar. Em fármacos antidepressivos o estudo farmacogenômico tem mostrado especial interesse nos genes que se encontram diretamente relacionados com a farmacocinética e farmacodinâmica do fármaco (16).

O transtorno depressivo maior (TDM) é considerado pela Organização Mundial de Saúde uma das causas principais de incapacidade em todo o mundo impactando a qualidade de vida e afetando mais de 260 milhões de pessoas, sendo mais prevalente em mulheres (17). O seu pico ocorre no início da idade adulta, estudos fornecem fortes evidências que o TDM conta com uma taxa significativa de 37% de herdabilidade (18).

Os antidepressivos apresentam-se como a classe terapêutica mais amplamente escolhida como tratamento de primeira linha, apresentando taxas de resposta entre pacientes muito variáveis e uma percentagem baixa atinge remissão da doença. Verificando-se uma variabilidade na resposta ao tratamento dentro da mesma classe terapêutica (19).

Um dos maiores desafios que o tratamento antidepressivo tem vindo a enfrentar são os efeitos adversos relatados, sendo estatisticamente uma forte razão para o utente não aderir à terapêutica representando 43% dos casos (20).

As diferenças de resposta à terapêutica antidepressiva pode ser em parte explicada pela variabilidade genética existente (16). Estima-se que o genoma humano contenha entre 19000 a 21000 genes que codificam proteínas, podendo ocorrer dentro desses genes variações genéticas que incluem polimorfismos de nucleótido único (SNPs), pequenas inserções e deleções (indels) (21).

A variação genética mais comum sendo a sua prevalência superior a 1% são os polimorfismos genéticos. Contribuem para a variabilidade genética entre indivíduos e destacam-se pela sua importância porque através deles é possível identificar diferenças interindividuais na capacidade de metabolização de fármacos consequente risco de

predisposição a efeitos adversos como resultado dos polimorfismos existentes (22). Um estudo efetuado revelou polimorfismos em 35 genes associados a efeitos adversos (20).

### **Principais classes terapêuticas de antidepressivos**

Os antidepressivos tricíclicos (ATC) atuam aumentando a concentração de monoaminas na fenda sináptica, por inibição da recaptação de serotonina e noradrenalina (23).

Estão presentes na prática clínica há mais de 60 anos, mas devido a um maior risco de efeitos adversos, pois apresentam afinidade para recetores de serotonina, histamina, alfa-1-adrenérgicos e muscarínicos a sua utilização como antidepressivo não é de primeira linha na terapêutica (23). A principal enzima responsável pelo seu metabolismo é a CYP2D6, uma enzima pertencente à família do citocromo P450, cuja atividade pode variar de forma significativa devido à existência de polimorfismos genéticos (23).

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são a terapia de primeira linha para o tratamento do TDM (24). O seu mecanismo de ação passa pela inibição do transportador de serotonina (SERT) nos terminais pré-sinápticos, inibindo a recaptação de serotonina e aumentando a sua concentração na fenda sináptica. Os ISRS são extensamente metabolizados pelas enzimas do citocromo P450 CYP2C19 e CYP2D6, cujos polimorfismos genéticos podem influenciar o sucesso do tratamento (23).

Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs) são potentes inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina nos terminais pré-sinápticos, aumentando a concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica (23). O metabolismo desta classe terapêutica é feito maioritariamente pelas enzimas do citocromo P450 principalmente CYP2D6 (23).

### **Polimorfismos genéticos e influência no tratamento antidepressivo**

A variabilidade genética na resposta a medicamentos têm sido relatada desde a década de 1950 (25).

A diferença interindividual na resposta a fármacos antidepressivos reside na complexidade genética e nas variantes que afetam os genes que se encontram maioritariamente envolvidos nos processos de farmacodinâmica e farmacocinética do medicamento (25).

A grande maioria dos estudos efetuados demonstram evidência para polimorfismos genéticos nas enzimas CYP2D6 e CYP2C19 do citocromo p450 responsável pela metabolização de grande parte dos fármacos antidepressivos (21).

Outro gene amplamente estudado no contexto farmacogenético é o SLC6A4, gene de via monoaminérgica responsável pelo transporte de serotonina, sendo o polimorfismo na região polimórfica ligada ao transportador de serotonina na região promotora do transportador de serotonina (5-HTTLPR) o mais relevante e estudado na resposta antidepressiva (25).

### **Citocromo P450- CYP2D6/CYP2C19**

Uma grande parte dos antidepressivos são metabolizados pelo citocromo p450, com especial destaque para CYP2D6 e CYP2C19. Estudos efetuados demonstram a relação entre polimorfismos genéticos nas principais enzimas metabolizadoras do citocromo na variação de concentrações séricas de fármaco que terão como consequência diferentes respostas à terapêutica (26).

Tratam-se de genes altamente polimórficos, tendo sido descritas em CYP2D6 mais de 100 variantes genéticas (21) e em CYP2C19 descritas mais de 35 variantes genéticas atualmente (23). CYP2D6 é categorizado em quatro fenótipos de metabolização que irá ser determinante no parâmetro farmacocinético e na variabilidade de resposta ao tratamento. Apresentam-se como: metabolizador ultrarrápido, metabolizador extenso (normal), metabolizador intermediário e metabolizador pobre (21).

A variação apresentada na metabolização traz consequências no tratamento antidepressivo tendo impacto nas concentrações séricas de fármaco. Os ISRs são uma classe terapêutica fortemente afetada, tendo o Consórcio de Implementação farmacogenética clínica (CPIC) com base nas variantes genéticas fornecendo orientações de seleção e dosagem dos ISRs (27).

Fármacos como sertralina, citalopram e escitalopram que são ISRs amplamente prescritos na prática clínica requerem atividade funcional de CYP2C19 para completa inativação hepática (27). As variações genéticas no metabolismo vão ter um impacto direto nas

concentrações plasmáticas de fármaco, provocando um risco acrescido de efeitos adversos e reações de toxicidade (27).

Metabolizadores pobres, apresentam um aumento de concentração plasmática do fármaco, aumento do risco de efeitos adversos graves e reações de toxicidade resultantes de uma capacidade metabólica reduzida. Contrariamente aos metabolizadores ultrarrápidos levam a concentrações plasmáticas de fármaco reduzidas, podendo comprometer a eficácia do tratamento (27).

Um estudo efetuado demonstrou a relação entre os polimorfismos em CYP2C19 e CYP2D6 e aparecimento de efeitos adversos no tratamento antidepressivo (20). Tendo sido observados 35 polimorfismos que contribuíram para o risco de efeitos adversos. (20)

Observando-se para variantes do gene CYP2C19 um polimorfismo rs4646425 responsável pelo aparecimento de sintomas gastrointestinais na segunda semana de tratamento com sertralina (ISRS) e fadiga na primeira semana de tratamento (20).

As dosagens de fármaco a administrar são parametrizadas para dar resposta à média da população, tendo por base um genótipo geral e não tendo em conta os diferentes metabolizadores existentes consequentes da variabilidade genética. Existe uma fraca relevância para a prática clínica das variações genéticas apresentadas para os genes CYP2C19 e CYP2D6 apesar dos seus polimorfismos contribuírem em grande parte para a variabilidade de resposta ao tratamento antidepressivo (28).

#### **SLC6A4 - (5-HTTLPR)**

O sistema monoaminérgico foi o primeiro a ser amplamente estudado no contexto farmacogenómico. O gene SLC6A4 tem vindo a ser de particular interesse no estudo, o seu polimorfismo genético tem estado associado a modificações na resposta ao tratamento antidepressivo, tendo sido identificados vários polimorfismos que resultam numa maior resposta insatisfatória ao tratamento (24). Aquando da descoberta de um polimorfismo de inserção – deleção da região polimórfica ligada ao transportador de serotonina (5 HTTLPR) o interesse no estudo deste gene foi crescente (29).

A inserção ou deleção de uma região de 44 pb dá origem ao alelo "S" e "L" da região promotora, estando a o alelo "S" do 5HTTLPR associado a menor expressão do

transportador afetando o nível de transcrição, comparativamente o alelo “L” que apresenta o dobro da expressão basal (29).

Um estudo histórico efetuado em 1998 por Smeraldi descreveu o primeiro polimorfismo do genótipo 5-HTTLPR constatando que indivíduos com genótipo ss respondiam de uma forma menos eficaz a tratamentos com ISRS (30).

Um estudo efetuado demonstrou associação entre portadores do alelo S com dores de cabeça mais intensas no tratamento com escitalopram (ISRS) comparativamente ao alelo L nas 2 semanas após um aumento de dose prescrita. Também no tratamento com fluoxetina (ISRS) o alelo S esteve associado ao aparecimento de estados de insônia e agitação (20).

### **Tratamento convencional versus Tratamento com orientação Farmacogenômica**

O estudo crescente na área da farmacogenômica tem demonstrado evidências que o tratamento tendo em conta as variações genéticas interindividuais pode aumentar a eficácia do tratamento antidepressivo. Um estudo realizado demonstrou que pacientes em que o tratamento é feito com base nessas variações têm uma taxa de remissão de sintomas 1,71 vezes superior comparativamente ao tratamento convencional (21).

Um estudo efetuado com um total de 7021 pessoas, demonstrou que o tratamento com base na farmacogenômica que na oitava semana de tratamento alcança uma taxa de remissão dos sintomas maior face ao tratamento convencional (31).

Os resultados obtidos no estudo demonstraram que ter em conta a variabilidade genética na prescrição antidepressiva contribui para um tratamento mais seguro consequentemente uma maior adesão à terapêutica, contribuindo para uma taxa de sucesso no tratamento antidepressivo (31).

### **Implicações farmacológicas da farmacogenômica**

A Farmacogenômica permite criar diretrizes de suporte para uma prescrição individualizada com base nas variações genéticas que afetam sobretudo o processo de metabolização dos fármacos, permitindo desta forma uma dose ajustada. A sua integração na prática clínica visa uma diminuição de reações adversas (32).



Foi feito um estudo tendo em conta as diretrizes da Farmacogenômica do consorcio de implementação de farmacogenética clínica para a orientação da prescrição de antidepressivos tricíclicos (ATC) tendo em conta as variações genéticas e o seu impacto na farmacocinética do medicamento (32).

Através de uma ferramenta CDS (Clinical Decision Support) que emite alertas clínicos baseados no genótipo do paciente, contando com um farmacêutico especializado que é responsável por uma revisão anual e análise dos dados. Sendo emitido um alerta caso alguma dosagem de ATC prescrita fosse superior a 25mg, pois estão associadas a um maior risco de efeitos adversos, especialmente em pacientes com determinadas variações genéticas que afetam o metabolismo desses medicamentos. No final obteve-se uma redução de 74,8% de alertas clínicos com a implementação de critérios específicos baseados no genótipo (32).

Diferentes genótipos levam a diferenças significativas na dosagem de alguns antidepressivos. Na prática clínica 52% dos pacientes usam medicamentos metabolizados pela enzima CYP2D6, sendo 62% antidepressivos revelando-se um fator considerável, sendo que a escolha bem com dose prescrita é feita de forma empírica (33).

Diversos estudos foram efetuados onde demonstram diferenças na farmacocinética do medicamento devido aos polimorfismos genéticos existentes, as diferenças quer na dosagem quer muitas das vezes no medicamento são observadas quando é feita a comparação de portadores de diferentes genótipos (33).

Foi efetuado um estudo com análise das diferentes concentrações plasmáticas de antidepressivos tricíclicos (ATC) resultante da interindividualidade na resposta ao tratamento. Tendo sido facultadas recomendações de dosagem para amitriptilina e nortriptilina com base no fenótipo metabolizador CYP2D6 (33).

Quando se trata de um metabolizador ultrarrápido a recomendação terapêutica é evitar o uso da classe ATC considerando um medicamento alternativo que não seja metabolizado pelo CYP2D6. Para um metabolizador intermediário CYP2D6 a indicação terapêutica dos antidepressivos tricíclicos é uma redução de 25% da dose inicialmente prescrita (33).

Os ISRS são a classe terapêutica mais amplamente prescrita, onde diferenças interindividuais tem sido impactantes no tratamento tendo sido descritos efeitos adversos

graves como arritmias, alteração na função gastrointestinal, dor de cabeça verificadas em terapêutica com citalopram em indivíduos com metabolismo pobre em CYP2C19 (34).

O Consórcio de Implementação de Farmacogenética Clínica (CPIC) forneceu diretrizes para a dosagem terapêutica em ISRS tendo em conta o fenótipo metabolizador CYP2C19 e CYP2D6 (34).

**Recomendações de dosagem para citalopram e escitalopram com base no fenótipo CYP2C19 (34):**

Metabolizador pobre: Considerar uma redução de 50% da dose inicialmente prescrita

Metabolizador ultrarrápido: É recomendando a prescrição de um medicamento alternativo que não seja metabolizado sobretudo pelo CYP2C19

**Recomendações de dosagem para sertralina com base no fenótipo CYP2C19 (34):**

Metabolizador pobre: Considerar uma redução de 50% da dose inicialmente prescrita

Metabolizador ultrarrápido: Iniciar o tratamento com a dose inicialmente prescrita e caso o utente não responder à dose de manutenção considerar um medicamento alternativo cujo metabolismo não seja maioritariamente feito pelo CYP2C19

**Recomendações de dosagem para paroxetina com base no fenótipo CYP2D6 (34):**

Metabolizador pobre: Considerar uma redução de 50% da dose inicialmente prescrita

Metabolizador ultrarrápido: É recomendado a prescrição de um medicamento alternativo que não seja metabolizado em grande parte pelo CYP2D6

**Recomendação de dosagem para fluvoxamina com base no fenótipo CYP2D6 (34):**

Metabolizador pobre: Considerar uma redução de 25–50% da dose inicialmente prescrita

**Conclusão**

A Farmacogenômica representa uma área promissora no avanço da terapêutica depressiva possibilitando uma adaptação com base na variabilidade genética. Demonstrando-se uma ferramenta útil, pois a resposta ao tratamento antidepressivo é afetada por uma existente variabilidade interindividual.

Ao considerar fatores genéticos que influenciam a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos, é possível personalizar a escolha terapêutica e ajustar a dosagem a administrar, permitindo desta forma reduzir reações adversas aumentando uma adesão à terapêutica e taxas de remissão dos sintomas depressivos.

Contudo o estudo farmacogenômico e a sua implementação na prática clínica ainda apresenta alguns desafios, sendo necessário estudos em populações mais homogêneas e em diferentes origens étnicas.

## **Tema 2 – Imunoterapia no tratamento do cancro**

O cancro é um problema global que se traduz numa instabilidade genómica onde existem diversas mutações e alterações estruturais. O sistema imunitário destaca-se pelo seu papel essencial na imunovigilância, sendo que conta com células imunes inatas onde fazem parte células NK, eosinófilos, basófilos, mastócitos, neutrófilos, monócitos, macrófagos e células dendríticas que desempenham funções na supressão do tumor por mecanismos quer de destruição das células tumorais quer por desencadeamento de respostas imunes adaptativas, quando ativado o sistema imunitário adaptativo onde fazem parte linfócitos B e T destacando-se pelo seu importante papel nas respostas mediadas por células (35,36). As células malignas dispõem de mecanismos de escape à imunovigilância como alterações na apresentação de antigénios o que irá traduzir numa dificuldade de reconhecimento pelas células T, ativação excessiva de vias inibitórias que reduzem a resposta imunitária e o recrutamento de células imunossupressoras para o microambiente tumoral, o que se irá traduzir na inibição das células imunitárias e consequentemente anular a resposta antitumoral do organismo (35).

Nos últimos anos, o tratamento oncológico tem registado uma abordagem revolucionária com recurso à imunoterapia. Esta baseia-se na utilização de células do sistema imunitário e visa reforçar as defesas naturais do organismo para eliminar células malignas. A imunoterapia tem demonstrado resultados clínicos consistentes no tratamento de diversos tipos de cancro (35,37).

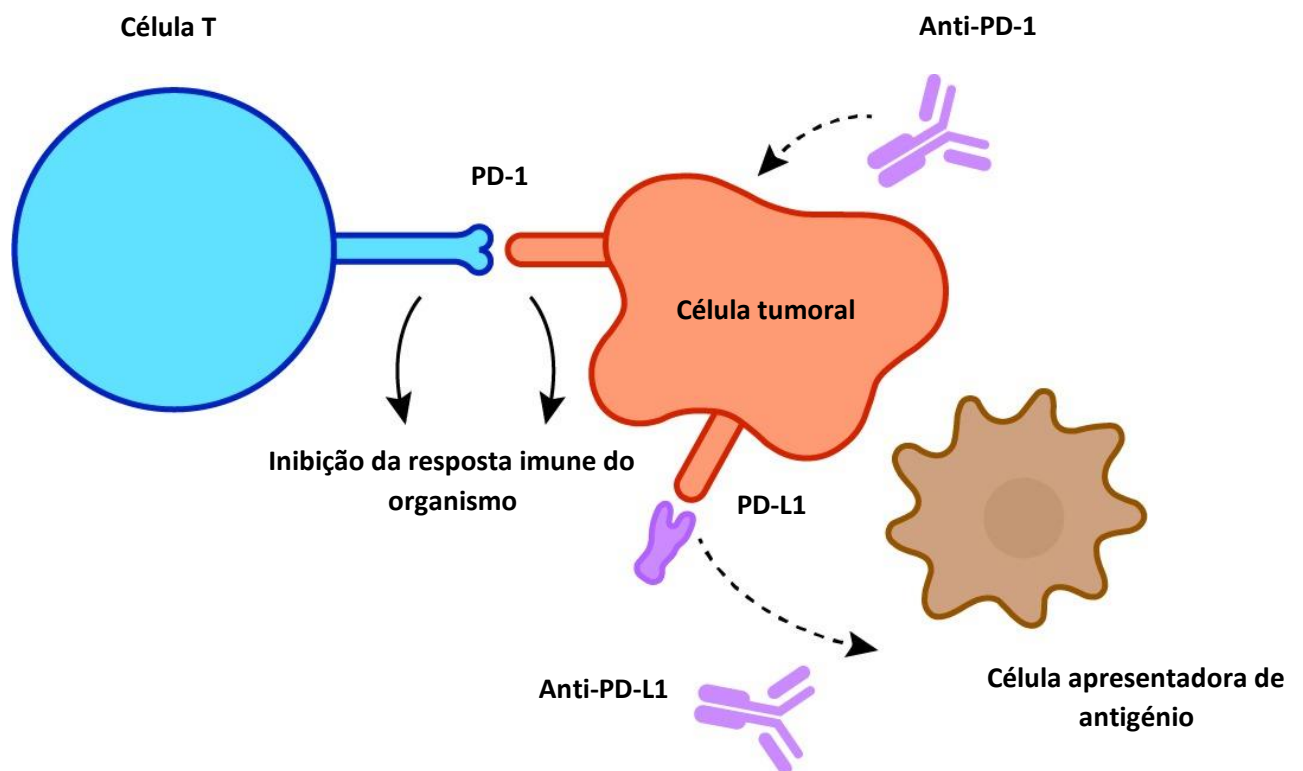
O principal marco na área da imunoterapia, ocorreu com a descoberta de proteínas de controlo imunológico que se destacam pelo seu papel como potentes supressores do sistema imunitário atuando como reguladores inibitórios da resposta imunitária, e que permitiu o desenvolvimento dos inibidores de ponto de controlo imunológico tornando-se estes, uma promessa no tratamento oncológico (38) , tendo sido considerados no tratamento oncológico pela sua estabilidade de resposta e por demonstrarem uma eficácia terapêutica em malignidades metastáticas resistentes à quimioterapia (39).

A ligação entre PD-1/PD-L1 representa um dos alvos mais estudados entre os inibidores de ponto de controlo imunológico. O PD-1 pertencente à família CD28 desempenhando um

papel fundamental na regulação das células T. Quando ocorre a ligação com PD-L1 verifica-se uma supressão da ativação de células T e das respostas imunitárias (38), esta interação altera a função das células T e interfere com a resposta imunitária contra os antígenos associados a tumores (39).

### PD-1/PD-L1

A imunoterapia dirigida aos pontos de controlo imunológicos **PD-1/PD-L1** reformulou os paradigmas terapêuticos em vários tipos de cancro, sendo este um dos principais mecanismos de escape à imunovigilância verificado em tumores (40). No recetor PD-1 a sua expressão ocorre maioritariamente em células T ativadas, células B, células NK, macrófagos, células dendríticas, por sua vez PD-L1 é expresso em células tumorais, células imunitárias, epiteliais e endoteliais (39). Quando a interação **PD-1/PD-L1** ocorre verifica-se um papel inibitório na resposta imune do organismo, surprimindo a ativação de células T e promovendo a invasão tumoral (40). A expressão de PD-L1 pode ser regulada por diversos fatores como rearranjos cromossómicos, modificações epigenéticas, citocinas inflamatórias (38,39).



**Figura 1-** Mecanismo de interação PD-1/PD-L1

### **Mecanismo de ação sistema PD-1/PD-L1 e relevância clínica**

O mecanismo PD-1/PD-L1 atua como um “freio” imunológico que previne a superestimulação de células T mantendo a tolerância imunológica, sendo que as células cancerosas que expressam PD-L1 exploram este sistema para provocar uma inibição das respostas imunitárias e induzir a apoptose de células T (40).

Foram aprovados pela FDA a utilização de anticorpos Anti-PD-1 como o nivolumabe, pembrolizumabe, cemiplimabe, bem como Anti-PD-L1 atezolizumabe, durvalumabe, avelumabe aprovados para utilização terapêutica em vários tipos de cancro como melanoma, carcinoma de células escamosas, cancro gástrico, entre outros (39). Com os estudos realizados na área obteve-se fundamentos relevantes que demonstrou a eficácia dos anticorpos, um estudo efetuado KEYNOTE-012, que avaliou o uso de pembrolizumabe em doentes com cancro da mama triplo-negativo tendo tido uma taxa de resposta satisfatória que impulsionou estudos futuros, como KEYNOTE- 355 que levou à aprovação de uso de pembrolizumabe com nab-paclitaxel como primeira linha de tratamento de cancro da mama triplo negativo em estado metastático (38).

O avanço na área é verificado quando se estuda o bloqueio da ligação PD-1/PD-L1 que permite a estimulação de IFN- $\gamma$ , o aumento de células T infiltradas no microambiente tumoral melhorando a resposta imunológica no combate ao tumor, restaurar a função de células T e memória imune (39).

### **Microambiente**

O microambiente tumoral é um dos principais fatores que terá um impacto significativo na eficácia da imunoterapia, pois é considerado essencial para o desenvolvimento tumoral (38).

As células do sistema imunitário tanto adaptativo como inato infiltram-se no microambiente tumoral (35). A presença de linfócitos infiltrantes de tumor essencialmente linfócitos T e B torna-se uma ferramenta de estudo oncológico essencial passando a ser reconhecidos como potenciais biomarcadores (38), a hipóxia e o pH ácido do microambiente tumoral resultantes da estrutura anómala de vasos sanguíneos tumorais, contribuem para um ambiente imune inibitório (40).

Um dos mecanismos de resistência apresentados aos inibidores de ponto de controlo imunológico, essencialmente aos que atuam como inibidores PD-1/PD-L1 está relacionado com a expressão de moléculas co-inibitórias no microambiente tumoral (41). Entre as principais moléculas encontra-se a LAG-3, expressa em células T, que emite um sinal supressor quando ocorre a ligação com MHC-II, tornando-as disfuncionais no TME. Outra potencial molécula envolvida é o supressor da ativação das células T com domínio V da imunoglobulina (VISTA) pertencente à família CD28 e expressa em várias células imunitárias. Estudos recentes demonstraram que a interação com PSGL-1 em ambientes ácidos transmite sinais inibitórios às células T, o que demonstra ter um papel relevante no TME (42).

Modelos laboratoriais usando organoides cancerígenos permitem simular o que ocorre no microambiente tumoral tornando-se uma ferramenta promissora para melhorar a eficácia do tratamento através do bloqueio PD-1/PD-L1 (40).

Com o avanço da área nas tecnologias unicelulares como a citometria de massa e scRNA-seq, foi possível obter uma melhor caracterização das células infiltradas nos tumores (35). A compreensão do microambiente tumoral é essencial para otimizar a imunoterapia, sendo a regulação das células T e o bloqueio das vias imunitárias inibitórias pontos centrais no tratamento contra o cancro (42).

### **Mecanismos moleculares de resistência à terapia anti-PD-1/PD-L1**

A revolucionária terapêutica anti-PD-1/PD-L1 foi um avanço fundamental no tratamento tumoral, contudo uma percentagem significativa não responde ao tratamento ou desenvolve resistência após apresentar uma resposta inicial podendo tratar-se de uma resistência primária ou adquirida (42).

No TME células tumorais interagem com a matriz extracelular proporcionando um ambiente inflamatório, pró-angiogênico e imunossupressor facilitando a evasão imunitária. Mecanismos como a expressão aumentada de PD-L1 em resposta a IFN- $\gamma$  representa uma forma de resistência adaptativa (42).

As resistências à terapêutica anti-PD-1/PD-L1 têm sido amplamente estudadas, bem como os mecanismos que estão na base dessas resistências destacando-se a ausência de

expressão de PD-L1 ou PD-1 no TME, perda da via de sinalização do interferão, e a exclusão de células T do TME, não permitindo que estes se consigam infiltrar no interior do tumor, mutações na  $\beta$ 2-microglobulina impedindo a apresentação de antígenos, levando à resistência (42).

Estudos realizados identificaram uma relação entre as mutações na  $\beta$ 2-microglobulina e em genes do MHC-I em doentes com melanoma e carcinoma do pulmão de células não pequenas que inicialmente apresentaram resposta à terapêutica anti-PD-1/PD-L1 e posteriormente apresentaram uma progressão tumoral (42).

Outro mecanismo recente em análise, trata-se da molécula co-inibidora do sistema imunitário PD-1H expressa em células T e mieloides, tendo sido observado uma expressão aumentada em doentes com melanoma resistente à terapêutica anti PD/PD-L1 (42).

Verificou-se também que o metabolismo celular tem um impacto significativo na resposta à imunoterapia, ou seja, a competição entre células tumorais e células T por glicose e glutamina pode influenciar a função das células T (42). O microbioma intestinal foi também alvo de impacto nas respostas à imunoterapia, tendo sido apresentados estudos que revelam diferenças significativas nos microbiomas entre doentes que respondem à terapêutica anti-PD-1/PD-L1 e os que não apresentam resposta, identificando-se que a utilização de antibióticos durante o tratamento imunoterápico demonstrou ter um impacto negativo (42).

Novos alvos a resistências tem sido alvo de estudo como inibidores epigenéticos essencialmente os que atuam sobre histonas e metiltransferases (42).

### **Terapia combinada**

Conforme já descrito, os inibidores de ponto de controlo imunológico tornaram-se inevitavelmente uma abordagem promissora no tratamento oncológico, apresentando taxas de resposta eficazes e melhorias no prognóstico de sobrevivência em muitos dos casos. Contudo, é importante referir que as taxas de resposta variam significativamente entre tipos de cancro, tendo sido já relatados casos de doentes não responderem ao tratamento ou desenvolvimento de resistência. Após investigações na área, surge uma terapia sinérgica com foco em ultrapassar resistências e aumentar taxas de sucesso (43).



A terapia combinada de inibição dupla apresenta como alvo o **TIGIT**, um recetor inibitório expresso essencialmente em células T que apresenta efeitos imunossupressores, como inibir a função de células NK. A co-inibição de **TIGIT** e PD-1/PD-L1 tem vindo a apresentar relatos evidentes de sinergia na rejeição do tumor e melhoria dos resultados clínicos (43). Estudos clínicos efetuados como CITYSCAPE demonstraram que o uso de anti-TIGIT tiragolumabe e anti- PD-L1 atezolizumabe numa melhoria de resposta anti tumoral em cânceros como colorretal (43).

Verificou-se, no cancro da mama triplo negativo através de estudos realizados como KEYNOTE-012 e KEYNOTE-119 que a monoterapia apresenta taxas de resposta consideravelmente baixas, levando ao desenvolvimento de estratégias para uma terapia combinada. A FDA aprova, em 2021 o uso de pembrolizumabe com quimioterapia para o cancro da mama triplo negativo em estágio inicial (38).

Verificou-se no mesotelioma pleural maligno, que a combinação nivolumabe (anti PD-1) e ipilimumabe apresentou melhorias significativas em comparação com a quimioterapia convencional (39). Um estudo efetuado demonstrou também, que o nivolumabe em combinação com quimioterapia adjuvante apresentou melhorias na taxa de sobrevida em doentes com cancro do pulmão de células não pequenas (40).

Pembrolizumabe (anti PD-1) em combinação com quimioterapia apresentou no estudo KEYNOTE-021 uma taxa de eficácia de 55% comparativamente a quimioterapia isolada que apresentou uma taxa de 29% (40).

## **Conclusão**

A imunoterapia no tratamento do cancro tem vindo cada vez mais a demonstrar ser uma esperança promissora no tratamento, ao utilizar o sistema imunitário potenciando a sua capacidade de reconhecer e eliminar células malignas.

A descoberta de inibidores de ponto de controlo imunológico, dando especial destaque a via PD-1/PD-L1 revolucionou a área de oncologia demonstrando eficácia significativa em diversos tumores especialmente melanoma, cancro do pulmão e cancro da mama triplo

negativo (39) , contudo a eficácia da terapêutica anti PD-1/PD-L1 é extremamente influenciada pelo TME estando implícito no sucesso do tratamento.

A terapêutica PD-1/PD-L1 tem demonstrado sucesso terapêutico com a utilização de fármacos como o nivolumabe, contudo verifica-se resistências primárias ou adquiridas estando associadas a mecanismos que são alvo de estudo constante.

De forma a contornar as limitações existentes, uma nova abordagem tem sido explorada como a utilização de terapia combinada, tendo como objetivo superar barreiras nas resistências e aumento das taxas de sucesso terapêutico tendo sido apresentados estudos como KEYNOTE-021, CITYSCAPE que vieram reforçar a eficácia dessa abordagem terapêutica.

## **Conclusão global**

O estágio efetuado representou o culminar de uma etapa fundamental no meu percurso académico, tendo tido ao longo deste período a oportunidade de consolidar e aplicar os conhecimentos no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Possibilitou-me adquirir competências técnicas, contacto interpessoal e uma constante diversidade de comunicação e adaptação aos utentes, ferramentas que considero essenciais para o exercício da profissão farmacêutica.

Este período é para mim, marcado por espírito de sacrifício e desafios que exigiram adaptação e proatividade. Finalizo esta etapa com a convicção de uma preparação enriquecedora, reforçando a minha constante motivação para crescer e aprender enquanto profissional de saúde sempre com compromisso ético e científico constante.

## Bibliografia

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance 2024 [Online] Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. [Acedido a 3 de março de 2025]
2. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Panorama de las resistencias microbianas y nuevos antibióticos 2024 [Online] Disponível em: <https://www.farmaceuticos.com/wp-content/uploads/2024/11/PF-185-Panorama-de-las-resistencias-microbianas.pdf>. [Acedido a 7 de março de 2025]
3. S.Flasche, K.E. Atkins. Balancing benefits and risks of antibiotic use. *J Infect Dis*. 2018;218: 1351-3.
4. C. Llor ,L. Bjerrum. Antimicrobial resistance: Risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5: 229-41.
5. J. Queen , J. Zhang , C.L. Sears . Oral antibiotic use and chronic disease: long-term health impact beyond antimicrobial resistance and *Clostridioides difficile*. *Gut Microbes*. 2020; 11:1092-103.
6. Associação Nacional das Farmácias. Circular n.º 0044-2025: Bombas de insulina – disponibilização nas farmácias e novo regime de comparticipação – Procedimentos associados à prescrição e dispensa. 13 de Fevereiro de 2025.
7. Infosaúde. CEDIME Informa. Lisboa; fev.2025.
8. M. Quarenghi, R.M. Turri Quarenghi , L. Villa , V. Forni Ognà . The impact of the introduction of a clinical nutrition unit in a hospital: a retrospective observational study. *Nutr Hosp*. 1 de Setembro de 2022;39(5):1101–5.
9. S.A. Wang , F. Li , J. Zhu , X. Chen , W. Ren, B.Gao. Multidisciplinary nutritional management improves nutritional and hospitalized outcomes of patients with esophageal cancer undergoing chemoradiotherapy: A randomized control trial. *Med (United States)*. 24 de Março de 2023;102(12):E33335.
10. Fresenius Kabi. Fresubin – Nutrição Clínica Especializada [Online] Disponível em: <https://www.fresubin.com/pt> [Acedido a 24 de abril de 2025]
11. B.Misselwitz, M.Butter , K. Verbeke , M.R. Fox . Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management. *Gut* 2019; 68: 2080-91.

12. F. Zingone , L. Bertin, D. Maniero , M.Palo , G. Lorenzon , B. Barberio , et al. Myths and Facts about Food Intolerance: A Narrative Review. *Nutrients*. 2023;15.
13. N,L. Bragazzi, M. Sellami , I. Salem , R. Conic , M. Kimak ,P.D.M Pigatto, et al. Fasting and its impact on skin anatomy, physiology, and physiopathology: A comprehensive review of the literature. *Nutrients*. 2019;11
14. J.M. Richmond , J.E. Harris. Immunology and skin in health and disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(12).
15. B.Dreno , E. Araviiskaia , E. Berardesca , T. Bieber , J. Hawk , M. Sanchez-Viera , et al. The science of dermocosmetics and its role in dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;28:1409-17.
16. M. Helfand, K. Peterson , E. Dieperink , L. Ferguson , J. Anderson. Evidence Brief: The Comparative Effectiveness, Harms, and Cost-effectiveness of Pharmacogenomics-guided Antidepressant Treatment versus Usual Care for Major Depressive Disorder Evidence-based Synthesis Program (ESP) Coordinating Center Portland VA Health Care System, Portland, OR. 2016.
17. C. Correia, L. Alcobia , M.J. Lopes , A.M. Advinha. Pharmacogenomic biomarkers as source of evidence of the effectiveness and safety of antidepressant therapy. *BMC Psychiatry*. 1 de Dezembro de 2022;22(1).
18. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Trans-ancestry genome-wide study of depression identifies 697 associations implicating cell types and pharmacotherapies. *Cell* [Internet]. 14 de Janeiro de 2025; Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39814019> [Acedido a 3 de abril de 2025]
19. D, Li , O. Pain , F. Chiara ,W.L.E. Wonh , C.W.H.Lo, S. Ripke , et al. Metabolic activity of CYP2C19 and CYP2D6 on antidepressant response from 13 clinical studies using genotype imputation: a meta-analysis. *Transl Psychiatry*. 1 de Dezembro de 2024;14(1).
20. G.Z. da Rocha Zurchimitten, L. Camerini , G.S. Izídio , G. Ghisleni. Identifying genetic variants associated with side effects of antidepressant treatment: A systematic review. *Prog Neuro- Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2025;136.
21. V. Rollinson , R. Turner , M. Pirmohamed . Pharmacogenomics for primary care: An overview. *Genes*. 2020;11:1-29

22. P. Chiarella , P. Capone, R. Sisto. Contribution of Genetic Polymorphisms in Human Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20.
23. A. Shalimova , V. Babasieva , V.N. Chubarev , V.V. Tarasov, H.B. Schiöth, J. Mwinyi. Therapy response prediction in major depressive disorder: Current and novel genomic markers influencing pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2021;22:485-503
24. A.M. Alqahtani , C. Kumarappan , V. Kumar , R. Srinivasan ,V. Krishnaraju Understanding the genetic aspects of resistance to antidepressants treatment.
25. E.B. Binder , F. Holsboer . Pharmacogenomics and antidepressant drugs. *Ann Med* 2006;38:82-94.
26. L. Magarbeh , C. Hassel ,M. Choi , F. Islam , V.S Marshe, C.C. Zai , et al. ABCB1 Gene Variants and Antidepressant Treatment Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis Including Results from the CAN-BIND-1 Study.*Clin Pharmacol Ther* 203;114:88-117.
27. L.J.Hines , R. Wilke , R. Myers , C.A. Mathews , M. Liu , Baye, et al. Rationale and design for a pragmatic randomized trial to assess gene-based prescribing for SSRIs in the treatment of depression. *Clin Transl Sci*. 1 de Junho de 2024;17(6).
28. F. Milosavljević , N. Bukvić , Z. Pavlović , Č. Miljevic, V. Pešić , E. Molden , et al. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status with Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:270-80.
29. C. Fabbri , S. Porcelli , A. Serretti . From Pharmacogenetics to Pharmacogenomics: The Way Toward the Personalization of Antidepressant Treatment [Internet].*Can J Psychiatry*. 2014;59. Disponível em: [www.TheCJP.ca](http://www.TheCJP.ca)
30. M.J Taylor , S. Sen , Z. Bhagwagar. Antidepressant response and the serotonin transporter gene-linked polymorphic region. *Biol Psychiatry*. 15 de Setembro de 2010;68(6):536–43.
31. C. Santenna , A. Shubham , J. Ratinder , J. Abhijit , M.Tamonud , S. Jitendra , et al. Drug metabolizing enzymes pharmacogenetic variation-informed antidepressant therapy approach for common mental disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. Dezembro de 2024;
32. A. Massmann , N. Petry , S. Mills , A. Adjekum , J. Van Heukelom. Impact of using

- dosing criteria to refine pharmacogenomic clinical decision support for tricyclic antidepressants *Am J Health-Syst Pharm.* 2025;82:e457-64.
33. A. Seeringer , J. Kirchheiner. Pharmacogenetics-Guided Dose Modifications of Antidepressants. *Clin Lab Med* 2008;28:619-26.
  34. J.K. Hicks , K. Sangkuhl , J. Swen , V.L. Ellingrod ,D.J. Müller , K. Shimoda , et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. *Clin Pharmacol Ther.* 1 de Julho de 2017;102(1):37–44.
  35. Y. Zhang , Z. Zhang The history and advances in cancer immunotherapy: understanding the characteristics of tumor-infiltrating immune cells and their therapeutic implications. *Cell Mol Immunol* 2020;17:807-21.
  36. Y. Mao , H. Xie , M. Lv , Q. Yang , Z. Shuang , F. Gao, et al. The landscape of objective response rate of anti-PD-1/L1 monotherapy across 31 types of cancer: a system review and novel biomarker investigating. *Cancer Immunol Immunother.* 1 de Julho de 2023;72(7):2483–98.
  37. A. Rousseau , C. Parisi, F. Barlesi . Anti-TIGIT therapies for solid tumors: a systematic review. *ESMO Open.* 2023;8.
  38. M. Jin , J. Fang , J. Peng , X. Wang , P. Xing , K. Jia , et al. PD-1/PD-L1 immune checkpoint blockade in breast cancer: research insights and sensitization strategies. *Mol Cancer.* 2024;23.
  39. A. Naimi , R. Mohammed , A. Raji , S.Chupradit , A. Yumashev , W. Suksatan , et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons. *Cell Commun Signal.* 2022;20.
  40. M. Wu , Q. Huang , Y. Xie ,X.Wu ,Y. Ma, Zhang Y, et al. Improvement of the anticancer efficacy of PD-1/PD-L1 blockade via combination therapy and PD-L1 regulation. *J Hematol Oncol.* 2022;15.
  41. Q. Tang , Y. Chen , X. Li , S. Long , Y. Shi , Y. Yu , et al. The role of PD-1/PD-L1 and application of immune-checkpoint inhibitors in human cancers. *Front Immunol* 2022;13.
  42. M.D. Vesely , T. Zhang , L. Chen Resistance Mechanisms to Anti-PD Cancer Immunotherapy Keywords. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 2025; Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-070621> [Acedido a 20 de julho de

2025].

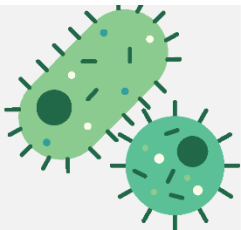
43. X. Chu , W. Tian , Z. Wang , J. Zhang , R. Zhou . Co-inhibition of TIGIT and PD-1/PD-L1 in Cancer Immunotherapy: Mechanisms and Clinical Trials. *Mol Cancer* 2023;22.



## Anexos

### Anexo 1. Panfleto informativo para o uso correto de antibióticos





# UTILIZA – ME BEM!

## O que são antibióticos? <sup>(1)</sup>

A Organização mundial de saúde define antibióticos como medicamentos usados para prevenir e tratar infeções provocadas por bactérias.

### Porque devo fazer a toma sempre no mesmo horário? <sup>(2)</sup>

Os antibióticos exigem uma toma pontual para permanecerem terapeuticamente ativos. Quando os intervalos entre tomas não são respeitados estamos a diminuir a atividade que o antibiótico tem de inibir a bactéria responsável pela infeção diminuindo a eficácia do tratamento.

### E se eu guardar o resto para quando voltar a precisar? <sup>(3)</sup>

Não! A toma de antibióticos é sempre avaliada pelo médico para garantir que estamos perante uma infeção bacteriana. Guardar antibióticos em casa representa um risco à sua saúde. Os mesmos podem estar danificados, as condições de armazenamento poderão ser inadequadas não respeitando a sua estabilidade. Fazer um autodiagnóstico, poderá levar a uma toma de medicação desnecessária.

Entregue a medicação que já não usa na sua farmácia.

### Sinto-me melhor, posso deixar de tomar mesmo ainda não ter realizado o tratamento até ao final?

Não, mesmo que apresente sinais de melhoria e desaparecimento de sintomas a infeção pode não estar totalmente eliminada. Abandonar o tratamento favorece bactérias resistentes.

### Sabia que ao usar antibióticos indevidamente pode torná-los inúteis no futuro? <sup>(3)</sup>

Ao tomar um antibiótico desnecessariamente, as bactérias criam mecanismos de resistência que as permite sobreviver e multiplicar mesmo na presença de um antibiótico que antes era capaz de as eliminar ou inibir o seu crescimento.

Referências: (1) World Health Organization. Antimicrobial resistance website, 2024. [Online] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> [Accessed 3 Mar 2025].

(2) Cals JWL, Hopstaken RM, Le Doux PHA, Driessen GA, Nelemans PJ, Dinant GJ. Dose timing and patient compliance with two antibiotic treatment regimens for lower respiratory tract infections in primary care. Int J Antimicrob Agents. Junho de 2008;31(6):531–6.

(3) Farmacológico P. Panorama de las resistencias microbianas y nuevos antibióticos website. Available from: <https://www.farmacologicos.com/wp-content/uploads/2024/11/PF-185-Panorama-de-las-resistencias-microbianas.pdf> [Accessed 4 Mar 2025]

## Anexo 2. Preparação de lactose para realização do rastreio de intolerância





# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL  
[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)