



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Joana de Almeida Fernandes

M

2024-2025

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

Relatório de Estágio Curricular

Joana de Almeida Fernandes

Istituto Nazionale dei Tumori

(fevereiro de 2025 a abril de 2025)

Farmácia Vitória

(maio de 2025 a julho de 2025)

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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos
Monitor Farmácia Hospitalar: Dr. Vito Ladisa
Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Álea Ferreira

setembro 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 referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 3 de setembro de 2025

Joana de Almeida Fernandes

Resumo

O presente Relatório de Estágio Curricular descreve a experiência profissional adquirida em duas vertentes distintas da prática farmacêutica, nomeadamente a farmácia hospitalar e a farmácia comunitária. O estágio decorreu em dois períodos: entre fevereiro e abril, no Istituto Nazionale dei Tumori, em Milão, no âmbito do programa Erasmus+, onde tive a oportunidade de integrar um contexto hospitalar internacional; e entre maio e julho, na Farmácia Vitória, em Guimarães, onde consolidei competências no exercício da farmácia comunitária.

Na vertente hospitalar, o relatório apresenta uma visão global dos diferentes departamentos, um cronograma das atividades realizadas e o desenvolvimento detalhado de três atividades relevantes no contexto hospitalar: “Dispensing an oral drug (GFH925) used in clinical trials”, atividade que surgiu durante a rotação no Departamento de Ensaios Clínicos; “Preparation of a lactose-free temozolomide oral suspension”, no Laboratório de Farmácia Galénica; e desafiaram-me a elaborar um documento sobre “Non-pharmacological measures to prevent and manage the side effects of taxanes, anthracyclines, cyclophosphamide and platinum”.

A secção dedicada à farmácia comunitária apresenta, igualmente, um cronograma das funções desempenhadas e a descrição de três atividades relevantes que surgiram no atendimento ao público: “A utilização da vacina contra o herpes-zóster como possível prevenção da demência”, “Alteração na formulação dos comprimidos Bariatric® mastigáveis” e “Análise de receita médica com interação *major*: fentanilo e olanzapina”.

Complementarmente, foram explorados dois temas científicos de elevado interesse para a prática farmacêutica, abordando terapêuticas inovadoras: “neffy®: A primeira formulação em spray nasal de epinefrina” e “Xanomelina/Cloreto de tróspio: O primeiro fármaco para a esquizofrenia em décadas”.

Agradecimentos

O meu percurso académico ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas espelha a minha dedicação, motivação, esforço e paixão pela profissão farmacêutica. Foi um caminho enriquecedor, que só foi possível graças ao apoio de pessoas que contribuíram para o meu crescimento pessoal e profissional, moldando a profissional que sou hoje.

Em primeiro lugar, agradeço profundamente aos meus pais pelo acompanhamento constante e pela presença incondicional em todos os momentos desta jornada. Às minhas amigas Bia, Carol, Inês e Mariana, pela amizade e companheirismo. À nowScience e à AEFUP, pelas oportunidades e experiências proporcionadas.

Ao Dr. Vito Ladisa e a toda a equipa do Istituto Nazionale dei Tumori, pela forma calorosa como me receberam e pelo empenho em partilhar conhecimento, mesmo perante a barreira linguística. À Dra. Álea, pelo cuidado e dedicação na transmissão de todo o seu saber sobre farmácia comunitária, e a toda a sua equipa, pela paciência e simpatia.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Fernando Llimos, pelo acompanhamento próximo e pela orientação ao longo do estágio e da elaboração deste trabalho.

Por fim, a toda a comunidade da FFUP, por tornar estes cinco anos verdadeiramente memoráveis.

Índice geral

Declaração de integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras/Tabelas/Anexos	vii
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A - Farmácia Hospitalar (Erasmus)	1
Contextualization of the curricular internship	1
Schedule and its explanation	2
Examples of activities carried out	5
Dispensing an oral drug (GFH925) used in clinical trials	5
Preparation of a lactose-free temozolomide oral suspension	7
Non-pharmacological measures to prevent and manage the side effects of taxanes, anthracyclines, cyclophosphamide and platinum	9
SECÇÃO B - Farmácia Comunitária	12
Contextualização do estágio curricular	12
Cronograma e a sua explicação	13
Exemplos de atividades desenvolvidas	15
A utilização da vacina contra o herpes-zóster como possível prevenção da demência	15
Alteração na formulação dos comprimidos Bariatric® mastigáveis	17
Análise de Receita Médica com Interação <i>major</i> : Fentanilo e Olanzapina	19
Parte 2. Temas de desenvolvimento	21
neffy®: A primeira formulação em spray nasal de epinefrina	21
Enquadramento	21
Fisiopatologia da anafilaxia	23
Mecânica da neffy®	27
Evidência clínica	28
Xanomelina/Cloreto de tróspio: O primeiro fármaco para a esquizofrenia em décadas	29
Enquadramento	29
Fisiopatologia da esquizofrenia	30
Mecânica da Xanomelina/Cloreto de tróspio	34
Evidência clínica	36
Conclusão global	38

Bibliografia	39
Anexos	43

Índice de Figuras/Tabelas/Anexos

Table 1: Schedule of activities developed in the hospital pharmacy internship in INT

Tabela 2: Atividades desenvolvidas no Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

Tabela 3: Formações assistidas durante o Estágio Curricular na Farmácia Vitória

Figure 1: Study design

Figura 2: Ilustração de um mecanismo proposto que relaciona a reativação do vírus varicela-zóster com eventos fisiopatológicos associados à neurodegeneração

Figura 3: Ilustração de mecanismos de depressão respiratória induzida por opióides

Figura 4: Mecanismo imunológico da anafilaxia e os efeitos dos mediadores inflamatórios

Figura 5: Manifestações da anafilaxia no Sistema Cardiovascular

Figura 6: Representação esquemática das vias direta e indireta dos gânglios basais, destacando a sua participação na regulação da atividade motora e na manifestação dos sintomas psicóticos

Annex 1: INT's hospital pharmacy organization chart

Annex 2: Temozolomide Oral Suspension Preparation Protocol

Anexo 3: Apresentação do tema “neffy®: A primeira formulação em spray nasal de epinefrina”

Anexo 4: Formulário de reclamação do produto Bariatric® de morango

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

5-HT	5-hidroxitriptamina
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
CPPU	Centralized Pharmaceutical Production Unit
CSD	Clinical Studies Department
DU	Distribution Unit
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
HSA	Human Serum Albumin
IC	Intervalo de Confiança
INT	Istituto Nazionale dei Tumori
IRCCS	Foundation and government-designated centre for treatment and research
IV	Intravenous
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue
MDU	Medical Devices Unit
NSCLC	Non-small cell lung cancer
OEIC	Organisation of European Cancer Institutes
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale
PRM	Problemas relacionados com medicamentos
RAS	Rat Sarcoma
SMD	Standardized Mean Difference

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar (Erasmus)

1 - Contextualization of the curricular internship

For three months, I was allowed to enhance my pharmaceutical knowledge and skills at the Istituto Nazionale dei Tumori (INT) in Milan. Founded in 1928, the INT has been an important part of cancer treatment and research. As a foundation and government-assigned Centre for Research and Treatment (IRCCS), it has a reputation as one of the best cancer centres in Italy. The organisation of European Cancer Institutes (OEI) has recognised INT as a Comprehensive Cancer Centre, underscoring its outstanding patient care and efforts in advancing innovative treatment options [1]. The OEI auditors identified several strengths of INT, including effective management supported by a significant network for information sharing and comparison, and the incorporation of research into patient care. They emphasised the Foundation's involvement in the Lombardy Oncology Network and related initiatives. Furthermore, the auditors also highlighted the INT's opportunities for future growth and development through pilot projects and other activities [2].

The INT is committed to providing people with updated and accurate information about the treatment and prevention of cancer, as well as continual professional training to its staff and healthcare innovators associated with INT. Additionally, INT is a well-known Italian and European institution on the diagnosis and treatment of pediatric cancers, but it is remarkable for being the only oncological hospital in Italy that is permitted to complete liver transplants. Furthermore, it serves as a leading referral centre in Europe for neuroendocrine tumours. In 2010, the INT was officially acknowledged by the European Neuroendocrine Tumour Society, a leading European organisation focused on the research and treatment of neuroendocrine tumours, as one of the top 10 hospitals in Europe for managing these conditions [1].

During my internship, I had the privilege to work in the Clinical Studies Department (CSD), in the Distribution Unit (DU), the Centralized Pharmaceutical Production Unit (CPPU), and the Medical Devices Unit (MDU). The organization of the teams can be consulted in the **Annex 1**.

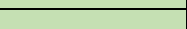
All departments in the hospital pharmacy collaborate as a network to improve the quality of pharmaceutical services.

2 - Schedule and its explanation

During my internship, I was able to work with different healthcare professionals from diverse departments at INT. The tasks I completed over my three-month internship are summarised in **Table 1**.

Table 1 - Schedule of activities developed in the hospital pharmacy internship in INT

	Executed autonomously		CSD
	Executed under supervision alongside a team member		DU
	Doesn't apply		CPPU
			MDU

Activities	1 Feb-21 Feb	24 Feb-14 Mar	17 Mar-4 Apr	7 Apr-30 Apr
Verification of drugs expiration dates				
Validation and dispensing oral and IV drugs prescriptions				
Management of inventory storage and organization				
Research on drugs used in emerging clinical trials				
Observation of experimental protocol design				
Verification of drug orders				
Galenic Pharmacy				
Storage of medicines including psychopharmaceuticals and narcotics				
Research on interactions between drugs used in biological therapy and endocrine therapy used in breast cancer				
Research on non-pharmacological measures to prevent and manage side effects of taxanes, anthracyclines, cyclophosphamide, and platinum				
Research on optimizing treatment responses in naïve and difficult-to-treat patients with mantle cell lymphoma				
AIFA Monitoring Records				
AIFA TECENTRIQ Pharmacovigilance				
Participation in a meeting about the use of the radiopharmaceutical Lu-177				
Drug picking				

Control of pharmaceutical preparations				
Visualization of the preparation of drugs used in oncology				
Observation of a surgery				
Verification of all medicines stored in the operating room warehouse				

I began my internship at the INT in the CSD, a crucial unit that deals with drugs used in clinical trials. This department receives, stores, manages, and dispenses these drugs when needed, emphasising the great responsibility of pharmacists. The drug stock is differentiated into two rooms based on storage specifications: the cold storage room and the room temperature storage. Beginning each month, coinciding with the onset of my internship in february, we conducted a thorough review of drugs approaching their expiration dates. We placed any drugs for that month's expiration in plastic bags with warning labels. Surplus drugs were either destroyed by the hospital or sent back to the manufacturer. In CSD, I had the opportunity to observe the development of an experimental protocol, referred to as the "Foglio di Lavorazione," the pharmacist wrote the preparation guide for IV Brenetafusp, which involves compounding with 5% human serum albumin (HSA) in dosages of 3 µg and 10 µg. This protocol subsequently serves as a critical reference in the CPPU, highlighting the intradepartmental connection.

The second unit in which I rotated was DU. My responsibility was to verify the accompanying documentation for drug orders daily upon receipt, before I cleared the drugs to go to the CPPU warehouse. One of the key responsibilities of the pharmacists was dispensing medications to patients who presented "File F" to them, which is a document containing details about the medication prescribed to a patient by a hospital, which enables the payer to reimburse expenses [3]. There is a division between the drugs present in the DU, namely Class A drugs, which are drugs that are also available in the community pharmacy, such as heparin and amoxicillin, and Class H drugs, which are drugs for hospital use only. They gave me a document with a list of all the patients to whom a drug had been dispensed, and the date of dispensing. Therefore, one of my tasks was to go to the AIFA website to make the "registri di monitoraggio" which is an administrative way of control that can't interfere with the patient's treatment. During my time at DU I also had the opportunity to prepared various non-sterile preparations in the hospital's Galenic Laboratory, for example: propranolol oral suspension, lugol 2% solution, melatonin 1 mg/ml oral suspension, temozolomide oral suspension, gabapentin oral suspension for a dysphagic adult, among others. I'll go into more detail about one of the pharmaceutical preparations in the activities section. I also

conducted various research projects that allowed me to deepen my knowledge of oncology. Lastly, I attended a meeting with all the pharmacists at the hospital on the use of the radiopharmaceutical lu-177.

I then moved on to the CPPU, the unit responsible for preparing the IV and intraocular drugs used in the INT. The team responsible for preparing the drugs were nurses and laboratory technicians. At the beginning of my time there, I entered the chambers, always taking care to wear specific clothing that was only used in that space, washing my hands with an antiseptic, a hair net, protective footwear, a mask and gloves to ensure maximum sterility. Two types of systems can have drug preparation protocols, namely Soft, which is when there is only one operator and they have a machine that records all the steps with a photograph in order to validate that the measurements, weighings, etc., are all done correctly. The other type is Light, which can be used for the preparation of small quantities or experimental drugs. In this system, there must always be two operators, one making and the other validating all the steps. The "IV soft worklist" was the software they used to keep track of all the preparations they had to make during the day and in the next few days.

The CPPU produces around 58,000 chemotherapies every year. Of these, the percentage of experimental drugs is 11%, and 10% are "official" preparations. INT therefore felt the need to implement an "official drugs project" in 2024 in which the main objective was to reduce waiting times for patients by producing a larger quantity of certain drugs that are more common in chemotherapy regimens. They are stored in the fridge in order of expiry date and then only need to be labeled for the patient, speeding up the whole process. These official drugs are: nivolumab 240 mg, nivolumab 360 mg, nivolumab 480 mg, pembrolizumab 200 mg, pembrolizumab 400 mg, atezolizumab 1200 mg, daratumumab 1800 mg.

Attached to the CPPU was a warehouse with all the drugs used for pharmaceutical preparations. Here, I had to pick the drugs needed for the respective preparations, as well as bags of NaCl and glucose, to send them to the chambers. All the used drugs arrived from this warehouse, except the experimental drugs, which had to be checked by the pharmacists before being sent to the chambers. Lastly, during my time in this unit, I had an experience that was a little distant from our professional field, as I was invited to observe a surgery. This surgery was an isolated limb perfusion with TNF- α and melphalan to treat a sarcoma located in the right arm. Witnessing this procedure allowed me to understand the importance of coordination between the surgical team and the pharmacists, since the drugs used were previously checked and prepared by the hospital pharmacy, where I also participated in the control and management of these drugs, clearly reflecting a professional interconnection.

My internship ended in the MDU, a department that allowed a pharmacist to get closer to the operating room. It's a recent project of the INT Hospital Pharmacy, in order to control the

medical devices and drugs used during surgeries and, at the same time, improve logistical issues and associated economic costs. The pharmacist in this department gave me the responsibility of creating a list of the medicines available in the operating room warehouse. I created an Excel spreadsheet that included the name of the medicine, the pharmaceutical form, the *autorizzazione all'immissione in commercio* (AIC) code, the quantity in the warehouse and the ATC (Anatomical, therapeutic, and chemical classification system) classification. Through this process, I gained a better understanding of the drugs used in the operative context and those available close to the operating room. It also allowed me to classify the different types of drugs and better comprehend their therapeutic uses.

3 - Examples of activities carried out

Activity 1: Dispensing an oral drug (GFH925) used in Clinical Trials

Contextualization:

During my second week, I had the chance to observe one of the pharmacist's key responsibilities in the CSD: validating doctors' prescriptions and dispensing oral medications used in clinical trials. At the Istituto Nazionale dei Tumori, this role is especially important because the focus is on oncology cases. In this context, I will specifically discuss the procedures involved in the validation and dispensing of the oral drug GFH925.

Discussion:

This department is committed to dispensing experimental oral drugs, serving as a vital bridge in the journey of clinical trials. When a nurse brings a patient's prescription, it includes essential information such as the study name, institute code, EUDRACT code, the name of the responsible investigator, drug details, the medication kit and the patient's unique random number.

The pharmacist thoroughly verifies the patient's identity using a software named Generation Byte MEDarchivier, ensuring that every detail aligns with the information given, including name, date of birth, study specifics, batch number, and expiration date. After confirming the patient's identity, the pharmacist searches for the specific drug, which could be stored at ambient temperature or refrigerated.

In order to maintain the highest level of accuracy, the pharmacist collaborates closely with the nurse to do a thorough double-check of all pertinent information. Once all details are verified, the pharmacist prints a sticker and places it in a transparent bag alongside the medication.

A dispensing confirmation document is printed, presenting the name of the pharmacist responsible for this task and the drug labels are pinned to this document. This process ensures patient safety.

During this activity, I had the opportunity to observe the dispensing of 8 vials of 30 tablets each of 150 mg GFH925, the prescription was 600 mg twice a day.

GFH925 is included in a “phase Ib/II, multi-centre, open-label study to evaluate the safety/tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of GFH925 in combination with Cetuximab in previously untreated advanced NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer) harbouring KRAS G12C mutation” [4].

I consider it important to discuss this oral drug, as its target condition, NSCLC, is the most frequent kind of lung cancer, accounting for 80-85% of all occurrences [5].

The Rat sarcoma (RAS) gene represents a category of proto-oncogenes, and KRAS (Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue) is one of the main isoforms. KRAS mutations are commonly found in a variety of tumor types [6] and are often correlated with difficult treatment and poor prognosis.

Recently, new targeted therapies have been incorporated into clinical practice, including inhibitors for mutations in the KRAS, which were previously believed "untargetable" due to the absence of substantial binding pockets for small molecules.

GFH925 is a small molecule, irreversible inhibitor of the KRAS G12C mutation, inhibits the GDP/GTP nucleotide exchange and has shown significant efficacy against tumors with the KRAS G12C mutation in preclinical studies.

Cetuximab is a chimeric antibody composed of mouse and human elements that targets the EGFR (epidermal growth factor receptor). It has been authorised for the treatment of metastatic colorectal cancer with KRAS wild type, as well as head and neck cancer, and has undergone extensive testing in patients with NSCLC.

In this study, Phase Ib serves to assess the safety and tolerability of GFH925 at the recommended phase 2 dose in conjunction with cetuximab administered once every two weeks. Afterwards in the Phase II segment is characterized by the efficacy of GFH925 and cetuximab. Additionally, pharmacokinetics is also assessed in the study.

GFH925 was given at a dose of 600 mg, twice a day, which was established as the recommended phase 2 dose for GFH925 monotherapy from the FIH study (NCT05005234), and cetuximab was administered at 500 mg/m² once every two weeks. Moreover, the treatment cycle is defined to last 28 days [4]. The design of the study is represented in the **Figure 1**.

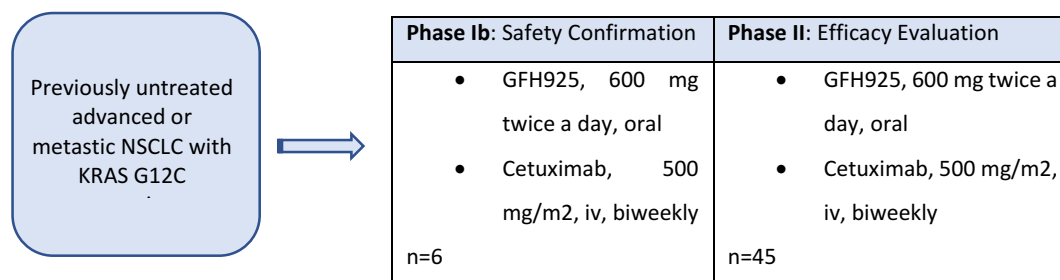


Figure 1- Study design

Conclusion:

In conclusion, this activity was pivotal within the pharmacy context as it emphasized the role pharmacists play in clinical trials, particularly in the validation and dispensing of drugs like GFH925. The thorough processes involved not only ensure patient safety but also reinforce the collaboration between healthcare professionals that is essential for effective patient care. By verifying prescription details, managing medications, and participating in innovative treatments targeted at life-threatening conditions like NSCLC, pharmacists contribute significantly to advancing oncology therapeutics.

Activity 2: Preparation of a lactose-free temozolomide oral suspension

Contextualization:

In the DU, I had the opportunity to work in the non-sterile Galenic Laboratory, where I collaborated with another pharmacist to make various pharmaceutical preparations. Customized preparations allow us to meet the specific needs of patients that are not addressed by commercially available drugs. I want to emphasize the importance of this work, as pharmacists play a crucial role in ensuring the safety, quality, and efficacy of the pharmaceutical forms they prepare. The lab skills we acquired throughout university are essential, along with a commitment to precision and rigor. In this discussion, I will focus on the preparation of three oral suspensions of temozolomide.

Discussion:

At INT, we received requests nearly every day that required the preparation of non-sterile formulations in the Galenic Pharmacy Laboratory. This is one of the essential roles of a pharmacist in a hospital setting, as we can address patients' unmet needs, whether it involves a different dosage of a medication or an alternative pharmaceutical form. Among the various preparations I have contributed to, one that particularly stood out was a request from the Pediatrics Department to prepare an oral suspension of temozolomide for a baby with lactose intolerance.

Temozolomide is a triazene that spontaneously activates to methyl-triazeno-imidazole-carboxamide without the need for enzymes. It can pass the blood-brain barrier and has been demonstrated to effectively treat gliomas [7].

Initially, we consulted the standard protocol for the preparation and made the necessary changes according to the posology in the request. Secondly, we printed out the protocol and the worksheet and filled an Excel spreadsheet with the date of preparation, the name of the pharmaceutical form, the initials of the pharmacist responsible and the expiry date. Finally, we washed our hands and put on gloves to start preparing the oral suspension.

The prescription was 70 mg/day for 5 days

So $70 \times 5 = 350$ mg was needed

The concentration was 10 mg/ ml

10 mg.....1 ml

350 mg.....x $x = 35$ ml, but we don't have bottles of this size, so we have to make them for 50 ml

10 mg.....1 ml

x mg.....50 ml $x = 500$ mg of Temozolomide powder that we weighed out

Temozolomide is a cytotoxic agent, so precautions include handling it in a vertical laminar flow chamber and wearing a cap, mask, and gloves.

We began by measuring the components needed for the preparation: Oral Sweet, a flavouring and sweetening compound for oral use, cold Oral Plus, polyvinylpyrrolidone, distilled water, and anhydrous citric acid (to adjust the pH). The protocol can be consulted in **Annex 2**.

Then, we prepared the necessary equipment for the mixing process, which included a mortar, pestle, and beaker. It's essential to conduct all operations within the laminar flow chamber as mentioned before. After completing the preparation, we disinfected all surfaces and equipment, turned on the UV light, and transferred the mixture into a 50 ml bottle. Finally, we labelled the bottle, placed it in a plastic bag, and stored it at a temperature of 2-8 degrees.

Conclusion:

This experience demonstrated the need for hospital pharmacists to provide personalized therapeutic solutions for patients with specific requirements. Preparing the oral suspension of temozolomide not only highlighted the significance of adhering to strict safety and quality standards, particularly when dealing with cytotoxic drugs, but also demonstrated the relevance of

technical skills, accuracy, and interdisciplinary collaboration. We were able to make a significant contribution to patient care by guaranteeing the proper dosage, stability, and compatibility of the final formulation, especially in sensitive groups such as pediatric patients with intolerances.

Activity 3: Non-pharmacological measures to prevent and manage the side effects of taxanes, anthracyclines, cyclophosphamide and platinum.

Contextualization:

During my internship I was challenged to create a document with non-pharmacological measures to prevent and manage the adverse effects of drugs used in cancer therapy. Taxanes, anthracyclines, cyclophosphamide and platinum are drugs that have associated adverse effects, and although some of them can be treated or managed with pharmacological measures, it's important to inform patients of measures they can take in order to improve their quality of life and comfort.

Discussion:

Chemotherapy agents such as taxanes, anthracyclines, cyclophosphamide and platinum are incorporated into chemotherapy regimens for various types of cancer. These agents are associated with several adverse effects that compromise the quality of life of cancer patients. It is therefore crucial, as pharmacists, that we provide advice to improve their quality of life by taking both pharmacological and non-pharmacological measures. In this activity, I will explore the role of non-pharmacological measures in preventing and controlling the adverse effects caused by the chemotherapeutic agents listed above.

Among the most prevalent adverse effects are peripheral neuropathy induced by taxanes and platinum compounds. Patients can try acupuncture, non-invasive skin electrostimulation, spinal cord stimulation, neurofeedback, exercise, and online self-guided cognitive-behavioural strategies. For patients who already have some motor difficulties, some measures can be taken to make their day-to-day life more comfortable and safe. For example, ensuring good lighting in all parts of the house, wearing non-slip footwear, keeping spaces organized and non-slip, and installing support in the bathroom. In addition, it's important to avoid exposure to very cold or very hot temperatures, wear clothing that protects the extremities, such as gloves, don't wear very tight shoes, and watch out for wounds and infections of the nail cuticle, known as paronychia. Some additional measures for patients undergoing treatment with oxoplatin are the importance of

wearing gloves when removing food from the fridge and freezer because they are exposed to very low temperatures, avoiding the consumption of very cold food and cold drinks, contact with cold objects and cold air [8].

Nausea and vomiting are common adverse effects of all four chemotherapy agents. To minimize the state of nausea, patients can eat small but frequent portions of food throughout the day, ginger can help reduce nausea and opt for cold foods rather than hot ones [9].

Alopecia is an adverse effect of taxanes, anthracyclines and platinum. Scalp cooling is the only technique proven to prevent chemotherapy-induced alopecia, at least to some degree [10].

During treatment with taxanes, anthracyclines and platinum, these can lead to myelosuppression. In a state of myelosuppression, an oncology patient's body is more susceptible to infection. Therefore, I've listed some measures that can be taken to avoid infection: washing hands of both patients and people who come into contact with them, avoiding contact with animals, bathing daily, avoiding crowded places, treating the mouth frequently, not cutting ingrown nails and cuticles, asking the oncologist before any vaccination process [11].

Mucositis associated with anthracyclines and cyclophosphamide can be prevented by good oral hygiene, brushing their teeth four times a day and using mouthwash. Cancer patients undergoing these treatments should examine their oral cavity daily, ask the dentist to remove elements from the oral cavity that could cause some kind of trauma, such as a broken tooth, keep their lips hydrated, drink water regularly, use a toothbrush that is not too aggressive to reduce injuries and change brushes once a month, use a toothpaste that contains fluoride, use an alcohol-free mouthwash and avoid eating and drinking for the first hour, avoid wearing dentures. In addition, avoid drinking alcohol, smoking, and some foods such as tomatoes, hot drinks and spicy food [12].

Diarrhea caused by taxanes and platinum can be prevented by good hydration, eliminating foods with lactose, avoiding coffee and alcohol, and reducing the consumption of non-soluble fiber [13].

Taxanes have some specific adverse effects. Skin toxicity, such as papulopustular rash (acneiform eruption), can be avoided by using alcohol-free moisturizers containing 10% urea, avoiding contact with excessively hot water, not exposing yourself excessively to the sun, using sunscreen and reapplying it every 2 hours. In the case of palmoplantar erythrodysesthesia, avoid mechanical and chemical stress so as not to irritate the skin, use moisturizing creams, treat predisposing factors such as hyperkeratosis, and use gloves or socks to cool the skin.

For taxane-induced onycholysis, we can recommend wearing gloves and frozen socks, as well as nail care [10].

Cardiac toxicity is often associated with treatment with anthracyclines, so it is vital to monitor cardiac function using electrocardiograms or chest x-rays. In addition, the patient should adopt healthy eating habits and avoid smoking [14].

Red urine is a temporary adverse effect of anthracyclines, which can be resolved by drinking plenty of fluids [15].

Platinum treatment can lead to nephrotoxicity, so urine output before and after infusion hydration should be monitored and we can prevent salt deficiency with magnesium and potassium supplements [16].

With cyclophosphamide, patients can suffer from hemorrhagic cystitis. They should therefore drink plenty of fluids. These drugs should not remain in the bladder overnight, so they should be administered as soon as possible. In the case of IV administration, IV hydration is recommended [17]. Due to the possibility of liver toxicity, patients should avoid alcohol and have frequent liver function tests. In addition, cyclophosphamide can lead to infertility, so patients should try to freeze eggs and preserve male gametes [18].

Finally, in the case of drug extravasation, we can use two strategies: cold (vasoconstriction will lead to less absorption of the liquid, reducing edema and consequently discomfort) and heat (vasodilation leads to greater distribution of the drug, less absorption and a lower concentration at the site). For taxanes we should use heat, while for anthracyclines and platinum we should use cold [19].

Conclusion:

Non-pharmacological measures to avoid and manage the adverse effects of these chemotherapeutic agents are an essential complement to pharmacological therapy, improving treatment tolerability and consequently the quality of life of cancer patients. This activity allowed me to recognize the value of an integrated, patient-centred approach, where simple but evidence-based measures can have a significant impact.

SECÇÃO B – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do estágio curricular

A proximidade do farmacêutico comunitário com a comunidade espelha nitidamente o impacto que temos enquanto profissionais de saúde, uma vez que, em muitas situações, somos os primeiros profissionais que as pessoas procuram para responder às suas dúvidas e prestar aconselhamento. Durante o período de 2 de maio a 31 de julho de 2025 tive o privilégio de acompanhar e vivenciar o dia-a-dia do farmacêutico comunitário, e, de forma complementar, aplicar os conhecimentos científicos e práticos que adquiri ao longo dos cinco anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O meu Estágio Curricular em Farmácia Comunitária teve lugar na Farmácia Vitória, em Guimarães. A Farmácia Vitória localiza-se na Alameda Dr. Mariano Felgueiras, mais especificamente no centro comercial GuimarãesShopping. A sua localização privilegiada, dentro de um centro comercial com grande afluência, com ligação direta ao Hospital da Senhora da Oliveira (Unidade Local de Saúde do Alto Ave) e junto à central de camionagem, proporcionou-me a oportunidade de contactar com uma diversidade de utentes, com diferentes perfis e necessidades. A farmácia é composta pelo espaço de atendimento ao público, onde contamos com onze balcões, um gabinete de atendimento personalizado, o *robot* e o *backoffice*. O horário de funcionamento da farmácia é alargado: de segunda-feira a sábado, funciona das 09h00 às 23h00, e ao domingo, das 09h00 às 22h00.

A farmácia oferece uma grande variedade de serviços farmacêuticos, nomeadamente: medição da glicémia, do colesterol total, da pressão arterial e do peso; administração de vacinas fora do Plano Nacional de Vacinação; consultas quinzenais de nutrição e dietética; acompanhamento nutricional; ecografias 4D; preparação individualizada da medicação, aos utentes e a apoio a lares de idosos; e medição da pressão arterial na Associação de Reformados de Guimarães. A farmácia integra também o sistema Valormed, assegurando a gestão adequada dos resíduos de embalagens vazias e de medicamentos fora de uso. Ademais, estabelece parcerias para a entrega de medicamentos com lares, instituições, empresas, Hospital da Senhora da Oliveira e serviço de domicílio.

Durante o meu estágio, tive um acompanhamento próximo e orientado pela Diretora Técnica da Farmácia Vitória, Dra. Álea Ferreira. No entanto, tive também a oportunidade de interagir com toda a equipa da farmácia, que contribuiu ativamente para o meu desenvolvimento, através da partilha de conhecimentos, esclarecimento de dúvidas e transmissão de experiências. A equipa é composta por 34 profissionais, incluindo farmacêuticos, técnicos de farmácia,

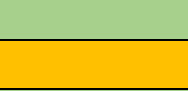
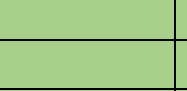
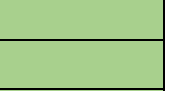
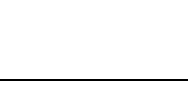
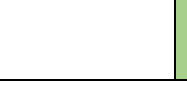
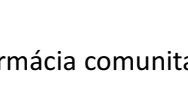
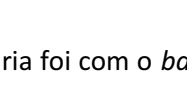
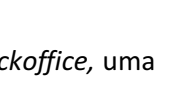
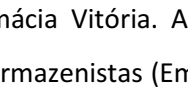
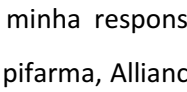
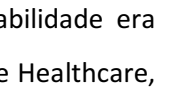
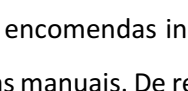
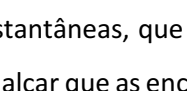
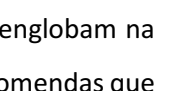
colaboradores responsáveis pelo *backoffice*, a funcionária da limpeza e uma profissional da área comercial.

2 - Cronograma e sua explicação

Ao longo dos três meses de estágio, envolvi-me em várias atividades que enriqueceram a minha formação e impulsionaram o meu crescimento enquanto futura profissional de saúde. As principais atividades desenvolvidas encontram-se descritas na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Atividades desenvolvidas no Estágio Curricular em Farmácia Comunitária

	Realizado de forma autónoma
	Realizado com supervisão
	Não se aplica

Atividades	maio	junho	julho
Receção e verificação de encomendas instantâneas e manuais			
Armazenamento e organização de medicamentos			
Verificação de prazos de validade			
Gestão do stock			
Atendimento ao público e dispensação de medicamentos			
Medição de parâmetros bioquímicos			
Regularização de devoluções			
Aconselhamento farmacêutico			
Reposições de produtos			
Colocação de medicamentos no <i>robot</i>			
Formações			
Apresentação do tema de desenvolvimento: "neffy®: A primeira formulação em spray nasal de epinefrina"			

O meu primeiro contacto em contexto de farmácia comunitária foi com o *backoffice*, uma parte fundamental para o funcionamento da Farmácia Vitória. A minha responsabilidade era organizar as encomendas recebidas pelos diversos armazenistas (Empifarma, Alliance Healthcare, Proquifa, A. Sousa, Plural+Udifar, OCP) e separar as encomendas instantâneas, que englobam na sua maioria reservas para os utentes, das encomendas manuais. De realçar que as encomendas que

integravam medicamentos termolábeis, cuja conservação em frio é mencionada no Resumo de Características do Medicamento, eram imediatamente separadas e armazenadas no frigorífico, garantindo a manutenção da cadeia de frio. A Farmácia Vitória dispõe de um sistema de gestão desenvolvido pela Glinntt®, nomeadamente o Sifarma e o Sifarma 2000. Através do Sifarma, rececionava as encomendas instantâneas e, posteriormente, armazenava os produtos que não tinham reservas associadas. Os produtos com reservas eram armazenados por ordem alfabética na zona de atendimento ao público, visando acesso facilitado aos mesmos. De salientar que os medicamentos psicotrópicos eram guardados num local específico para os mesmos, organizados por ordem alfabética e por dosagens. As reservas desses medicamentos eram guardadas no gabinete da Diretora Técnica. Ademais, armazenava e organizava todos os produtos no armazém e no *robot*, fazia reposições de produtos expostos, e verificava os prazos de validade e o *stock*. Através destas atividades de natureza logística, tive a oportunidade de compreender melhor a dinâmica e a organização interna da farmácia.

No final do mês de maio, iniciei a observação do atendimento ao público bem como passei a atender os utentes de forma supervisionada. Este período foi vital para adquirir diversas informações, tais como: diferenciar o processo de dispensação de medicamentos não sujeitos a receita médica dos que são sujeitos; perceber as diferenças e especificidades entre uma receita manual e uma receita eletrónica; identificar problemas relacionados com os medicamentos (PRM); realizar a dispensação de medicamentos psicotrópicos; verificar a posologia; e prestar aconselhamento e dispensação de medicamentos e produtos de puericultura, suplementação, dermocosmética e higiene, dispositivos médicos, produtos nutricionais, fitoterapia, medicamentos de uso veterinário, entre outros.

A meio do mês de julho, já realizava o atendimento ao público de forma autónoma, o que me permitiu aplicar na prática os conhecimentos previamente elencados, bem como a formação adquirida ao longo do meu percurso académico. Durante os meus três meses de estágio, realizava de forma independente, no gabinete de atendimento personalizado, a medição de parâmetros bioquímicos como a tensão arterial, glicémia e colesterol total, contribuindo para o acompanhamento farmacêutico dos utentes.

Ao longo do estágio, tive ainda a oportunidade de participar em diversas formações, elencadas na **Tabela 3** que contribuíram para o reforço dos meus conhecimentos e para o desenvolvimento de competências relevantes na prática farmacêutica.

Por último, terminei o meu estágio apresentando o tema intitulado “neffy®: A primeira formulação em spray nasal de epinefrina” (**Anexo 3**) e, desta forma, dei a conhecer uma forma inovadora de administração de epinefrina.

Tabela 3 - Formações assistidas durante o estágio curricular na Farmácia Vitória.

Formação	Entidade Rspnsável	Data	Regime	Duração
Depuralina/ Drenaslim	Uriach	20/05/2025	on-line	45 minutos
Adtab, Seresto, Advantix	Alliance Healthcare	29/05/2025	presencial	15 minutos
Klorane	Klorane	12/06/2025	on-line	1 hora
Formação STS	Absorvit	25/06/2025	on-line	1 hora
Zir-fos, yovis, amedial, normatal	Alfasigma	01/07/2025	presencial	45 minutos
Sazonais	Tilman	08/07/2025	presencial	20 minutos
Capilares	Cantabria labs	14/07/2025	on-line	1 hora
Good Brain	Vitaceutics	15/07/2025	presencial	30 minutos

3-Exemplo de atividades desenvolvidas

Atividade 1: A utilização da vacina contra o herpes-zóster como possível prevenção da demência

Contextualização:

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2021, a nível global, cerca de 57 milhões de pessoas sofriam de demência e, anualmente, surgem quase 10 milhões de novos casos. Diversas patologias podem causar demência que, progressivamente, comprometem a integridade das células neuronais e afetam o funcionamento cerebral. Este processo leva a uma diminuição notória das capacidades cognitivas, que vai além das alterações esperadas com o envelhecimento fisiológico. Apesar de a consciência se manter geralmente preservada, esta deterioração mental é frequentemente acompanhada, ou mesmo antecedida, por modificações no estado emocional, no comportamento, na motivação ou na capacidade de regulação emocional. Para além do impacto direto na saúde do doente, a demência impõe repercussões significativas a nível físico, psicológico, social e económico, afetando também os cuidadores, familiares e a sociedade [20].

Neste contexto, esta atividade teve origem no atendimento a uma utente que partilhou ter sido informada, durante uma consulta médica, sobre uma notícia recente que sugeria uma possível relação entre a vacinação contra o herpes-zóster e a prevenção da demência.

Desenvolvimento:

A demência, mais especificamente a doença de Alzheimer, espelha um dos maiores desafios da saúde pública. Ademais, os investigadores têm direcionado os seus esforços para a identificação de fatores de risco e para a prevenção do desenvolvimento desta patologia. O herpes-zóster é uma infecção viral comum que resulta da reativação latente do vírus varicela-zóster e está associado a um maior risco de demência. O vírus varicela-zóster permanece em estado latente nos gânglios da raiz dorsal ou nos gânglios cranianos após um contacto inicial. Este pode manter-se inativo por longos períodos, muitas vezes durante décadas. Em situações como a diminuição da imunidade associada à idade, imunossupressão ou episódios de stress agudo, o vírus pode ser reativado e, posteriormente, pode deslocar-se através de vias neuronais anterógradas e atingir tecidos periféricos ou o sistema nervoso central. Estudos demonstraram a presença de material genético e proteínas virais em amostras de líquido cefalorraquidiano e soro de indivíduos sem manifestações cutâneas evidentes, o que sugere que este vírus apresenta a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica. Os astrócitos e microglia podem ser ativados pelo vírus varicela-zóster e, consequentemente pode levar a uma libertação de citocinas inflamatórias, a título de exemplo a IL-6, TNF- α , IL-1 β que vão contribuir para a apoptose, deposição da β -amiloide e fosforilação da proteína tau, que ajudam no desenvolvimento da fisiopatologia da doença de Alzheimer.

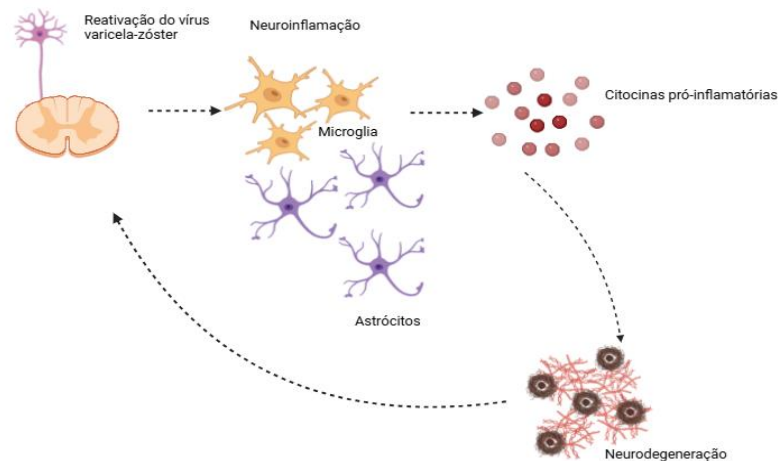


Figura 2: Ilustração de um mecanismo proposto que relaciona a reativação do vírus varicela-zóster com eventos fisiopatológicos associados à neurodegeneração. Adaptado de [21]. Elaborado no BioRender.

Nesta linha de pensamento, este vírus também vai levar a um ambiente neuro inflamatório através da ativação da via inflamassoma NLRP3. Adicionalmente, o vírus pode ter uma neuro toxicidade direta pois pode atravessar a barreira hematoencefálica em indivíduos imunocomprometidos e, provocar patologias como mielite, meningite e encefalite. Por último, os vírus têm um impacto na vasculatura cerebral [21].

Um estudo recente no País de Gales e na Inglaterra tentaram avaliar o efeito da vacinação do herpes-zóster na demência. Este potencial efeito protetor conferido pela vacinação contra o herpes-zóster revelou-se particularmente mais expressivo na população feminina, quando comparada com a masculina. Os autores do estudo conseguiram apresentar evidência robusta de que a vacinação contra o herpes-zóster pode exercer um efeito preventivo ou retardador sobre o desenvolvimento da demência [22].

A administração da vacina contra o herpes zóster pode desencadear efeitos imunológicos inespecíficos que estão relacionados a uma redução do risco de demência. Um dos mecanismos propostos envolve a modulação da neuroinflamação, frequentemente promovida por células imunitárias inatas no sistema nervoso central. Esta regulação pode prevenir fenómenos patológicos como a autofagia, a apoptose e a degeneração neuronal. Paralelamente, a vacinação poderá contribuir para a diminuição de citocinas pró-inflamatórias, o que tem implicações na regulação da proteína β -amiloide, pois inibe a sua acumulação, e também na redução da hiperfosforilação da proteína tau, eventos intimamente associados à fisiopatologia da doença de Alzheimer. [23]

Conclusão:

A vacinação contra o herpes-zóster, para além da sua eficácia comprovada na prevenção da infeção e das suas complicações, revela um potencial benefício adicional na prevenção da demência. Este dado reforça a importância da promoção ativa da vacinação em idade avançada, especialmente em grupos de risco. O farmacêutico tem um papel determinante na literacia em saúde, na identificação de candidatos à vacinação e na vigilância do calendário vacinal dos utentes, contribuindo assim para estratégias de saúde pública com impacto direto na qualidade de vida e envelhecimento saudável da população.

Atividade 2: Alteração na formulação dos comprimidos Bariatric® mastigáveis

Contextualização:

Durante o estágio em farmácia comunitária, tornou-se evidente a relevância do contacto próximo e direto com os utentes na deteção de alterações relevantes em produtos. Esta atividade foi desencadeada por uma observação feita por uma utente da Farmácia Vitória, que mencionou notar alteração no sabor dos comprimidos mastigáveis de morango da marca Bariatric®, um suplemento que utilizava regularmente. A partir deste comentário, procedeu-se a uma investigação, que revelou uma alteração na origem da vitamina A presente na formulação (**Anexo 4**), não sinalizada na rotulagem, mas confirmada através de contacto direto com o fabricante.

Desenvolvimento:

A cirurgia bariátrica é um procedimento que visa a perda de peso através de alterações no sistema digestivo do doente. Esta é destinada a doentes em casos de obesidade extrema, isto é, cujo índice de massa corporal é 40 ou mais. Adicionalmente, doentes obesos, cujo o índice de massa corporal é entre 35 a 39,9 e que têm um problema de saúde relacionado com este excesso de peso, nomeadamente, apneia do sono grave, diabetes tipo 2, tensão arterial alta podem também ser elegíveis [24].

Os comprimidos mastigáveis com sabor a morango da marca Bariatric® foram formulados especificamente para responder às necessidades nutricionais de indivíduos submetidos a cirurgias bariátricas, como *bypass* gástrico, *sleeve* gástrico, *duodenal switch* ou colocação de banda gástrica. Esta formulação foi cuidadosamente desenvolvida para atuar na prevenção e correção de deficiências de micronutrientes frequentemente observadas após estes procedimentos, incluindo ferro, cálcio, zinco, ácido fólico, vitamina D e vitamina B12, que apresentam elevada taxa de malabsorção neste tipo de doente [25].

Aquando a observação da utente, analisamos a embalagem do suplemento, não tendo sido identificadas alterações na composição. Dada a suspeita, foi realizado um contacto telefónico com o responsável técnico da marca Bariatric®, que confirmou que a vitamina A, anteriormente obtida sob a forma de retinol passou a ser obtida a partir do beta-caroteno. Esta alteração foi implementada com o intuito de melhorar o perfil de segurança do suplemento, particularmente em mulheres grávidas.

A vitamina A é crucial para a diferenciação celular, prevenção da xeroftalmia e na manutenção da integridade ocular, tendo aqui uma função relevante a nível da visão. Ademais, a carência de vitamina A é a causa primordial de cegueira evitável a nível global [26]. Processos como a embriogénese, o crescimento e diferenciação epitelial necessitam da vitamina A. Esta pode estar pré-formada em produtos da dieta ou pode resultar de precursores como o beta-caroteno [27]. A vitamina A pré-formada pode ser encontrada em produtos alimentares, tais como, queijo, leite, fígado, entre outros, enquanto que a pro-vitamina A, mais concretamente o beta-caroteno, pode ser encontrada em manga, abóbora, espinafres, batata doce. [26]

Estudos realizados em modelos animais indicam que os retinóides, ao contrário dos carotenóides, apresentam potencial teratogénico. A exposição prolongada a doses elevadas de vitamina A pré-formada, nomeadamente através da suplementação com mais de 10000 unidades internacionais por dia, tem sido associada a efeitos adversos no desenvolvimento embrionário. Dados observacionais sugerem que filhos de mulheres que consumiram essas quantidades durante a gravidez apresentaram maior risco de anomalias congénitas [27].

Conclusão:

A substituição do retinol por beta-caroteno no suplemento Bariatric® constitui uma amplificação do perfil de segurança do produto, essencialmente para mulheres grávidas. A identificação desta alteração teve origem numa observação feita por uma utente, destacando a importância da comunicação dos utentes com farmacêutico. Este caso realçou a relevância da atenção aos detalhes, da verificação das fontes nutricionais nos suplementos e da capacidade de fornecer informação fidedigna ao utente, com impacto direto na segurança e adesão à suplementação.

Atividade 3: Análise de Receita Médica com Interação *major*: Fentanilo e Olanzapina

Contextualização:

O farmacêutico assume um papel de enorme relevância, uma vez que é, muitas vezes, a primeira linha de contacto com os doentes. De realçar a sua capacidade de detetar interações entre medicamentos, algo que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos doentes. Segundo as Boas Práticas da Ordem dos Farmacêuticos: “Cada prescrição deve ser avaliada farmacoterapeuticamente pelo farmacêutico com base em: Necessidade do Medicamento; Adequação ao doente (contraindicações, interações, alergias, intolerâncias, etc.); Adequação da Posologia (dose, frequência e duração do tratamento); Condições do doente/sistema para administrar o medicamento (aspetos legais, sociais e económicos). Se necessário, o farmacêutico deve contactar com o prescriptor para resolver os eventuais PRM (problema relacionado com o medicamento) que tenha detectado”[28].

Neste contexto, surgiu, durante o atendimento, uma prescrição médica que continha fentanilo 25 µg/h, um analgésico opióide, que atua maioritariamente nos recetores mu [29], e olanzapina 5 mg, um fármaco antipsicótico, antimaníaco e estabilizador do humor [30], que representam uma interação medicamentosa *major*. Desta forma, decidi investigar sobre a respetiva interação e propor medidas de atuação farmacêutica que promovam a prevenção de iatrogenias e a segurança terapêutica.

Descrição:

O sistema transdérmico fentanilo 25 µg/h está indicado para situações de dor crónica grave que apenas podem ser devidamente controladas com analgésicos opióides. Trata-se de um fármaco absorvido através da pele durante 72 horas, metabolizado sobretudo pela CYP3A4 [28] sendo, por isso, importante monitorizar eventuais interações com potenciais inibidores ou indutores dessa enzima. O fentanilo é um agonista fenilpiperidina, lipofílico, que atua nos recetores opióides mu,

apresentando baixa afinidade pelos recetores kappa e delta [31], e provocando, consequentemente, sedação e analgesia [28]. De ressaltar alguns efeitos adversos associados ao fentanilo, como depressão respiratória, hipotensão e sonolência.

Em contrapartida, a olanzapina 5 mg é um antipsicótico de segunda geração que atua particularmente nos recetores de dopamina e serotonina. Atua como um antagonista nos recetores D2 da dopamina na via mesolímbica, impedindo a ação da dopamina no recetor pós-sináptico [32].

O fentanilo é um agonista dos recetores mu opióides, os quais se encontram em áreas responsáveis pela frequência respiratória e pelo controlo da respiração. Os opióides podem aumentar a quantidade de CO₂ no sangue e diminuir o volume corrente e o volume minuto, o que leva a um abrandamento da respiração, tornando-a irregular. Adicionalmente, os recetores opióides também se localizam no complexo pré-Bötzinger, que é uma área envolvida com a inspiração, agonistas destes recetores neste complexo podem levar à depressão respiratória. O *locus coeruleus* produz o neurotransmissor noradrenalina, que está envolvido também com a frequência respiratória e a pressão arterial. Assim, o fentanilo ao atuar nos recetores mu do *locus coeruleus*, leva à diminuição de produção deste neurotransmissor excitatório e, consequentemente, leva à redução da frequência respiratória e da pressão arterial [33]. Estes mecanismos estão representados na **Figura 3**.

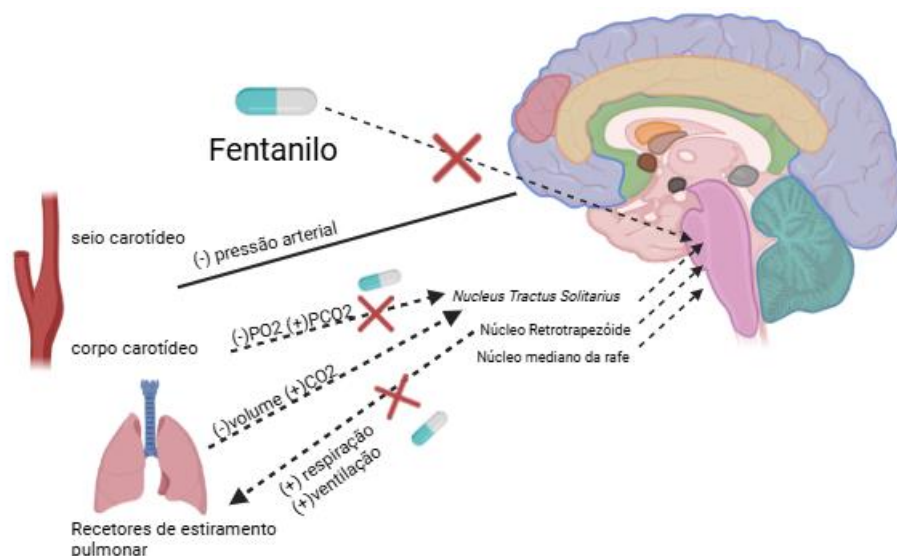


Figura 3 – Ilustração de mecanismos de depressão respiratória induzida por opióides. Adaptada de [33]. Elaborado no BioRender.

O uso concomitante do fentanilo com a olanzapina pode potenciar o efeito depressor do sistema nervoso e, consequentemente, causar depressão do sistema respiratório, coma ou eventualmente morte, assim é uma interação farmacodinâmica por potenciação de efeitos depressores [34]. Nesta linha de pensamento, como farmacêuticos devemos atuar em situações como a descrita, de forma a minimizar as consequências para o doente e preservar a sua qualidade

de vida. Assim, questioneei a doente sobre os seus sintomas, para tentar perceber a necessidade de cada medicamento. A doente respondeu que a olanzapina “era para a cabeça” e que tinha dores leves. Desta forma, aconselhei-a a falar com o médico, de modo a encontrar alternativas terapêuticas que não tivessem uma interação *major*.

Para além disso, o uso concomitante do fentanilo e olanzapina pode causar obstipação, um efeito adverso que também afeta a qualidade de vida da doente [34].

Conclusão:

O farmacêutico assume um papel central na segurança doente. Esta situação, que ocorreu durante o meu estágio, demonstra claramente que, como profissionais de saúde, podemos ter um impacto significativo no aconselhamento ao doente e na sua qualidade de vida. A interação do fentanilo com a olanzapina representa uma interação medicamentosa *major*, que acarreta efeitos adversos graves, como depressão do sistema nervoso e do sistema respiratório, podendo inclusive levar ao coma e à morte. Assim, com esta intervenção, preveni a ocorrência de efeitos adversos evitáveis e contribuí para a segurança da doente.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – neffy®: A primeira formulação em spray nasal de epinefrina

Enquadramento

O National Institute of Allergy and Infectious Diseases caracteriza a anafilaxia como sendo uma reação alérgica sistémica aguda, plausivelmente fatal, que pode ser provocada por diversos fatores [35].

Cerca de 30% da população mundial é afetada por algum tipo de alergia. Os fatores que contribuem para esta tendência são complexos, envolvendo influências ambientais, bem como alterações nos estilos de vida e nos hábitos alimentares da sociedade. Esta evolução acarreta aspetos preocupantes destacando-se o crescimento do número de casos de reações anafiláticas. O impacto financeiro das doenças alérgicas é notório. Os serviços de urgência relatam um número crescente de casos e, desta forma, para além das implicações clínicas, a anafilaxia representa gastos anuais de milhares de milhões em cuidados de saúde, medicamentos, bem como em perda de horas de trabalho e aulas [36].

As reações anafiláticas são reações alérgicas mediadas pela IgE e caracterizadas pela participação de intervenientes como mediadores inflamatórios, mastócitos e basófilos. Inicialmente, um sintoma de uma reação anafilática pode ser a perda de consciência, todavia,

existem diversos sintomas que podem estar associados a esta condição, a saber: angioedema da língua, que consequentemente leva à obstrução das vias respiratórias superiores, dor abdominal, náusea, vômitos, broncospasmo, congestão, urticária, hipotensão, arritmias, entre outros. É de realçar que os sintomas iniciais podem intensificar-se rapidamente [37].

Estima-se que a prevalência global da anafilaxia ao longo da vida varie entre 1% e 3%, sendo reconhecida uma tendência crescente. A anafilaxia pode afetar indivíduos de todas as faixas etárias, sendo mais frequentemente reportada em populações jovens e em países desenvolvidos. A ausência de um diagnóstico atempado está associada a maior morbidade e risco acrescido de mortalidade [38].

Existem diversas causas de reações anafiláticas. A título de exemplo, entre os fatores mais comuns estão alimentos como o marisco, ovos, sementes, amendoim, frutos secos, leite, frutas e vegetais. Em algumas situações é suficiente uma inalação das partículas para desencadear uma reação alérgica. A prevalência de uma reação anafilática causado por alimentos varia com a zona geográfica e os padrões alimentares de cada cultura. Nos Estados Unidos da América foi elaborado um estudo que relatou uma incidência anual de 10,8 casos por 100 000 habitantes. A nível pediátrico, a reação anafilática causado por alimentos é a primordial causa de casos de anafilaxia atendidos em serviços de urgência em Itália. Paralelamente, na América do Norte, noutros países Europeus e na Austrália, os alimentos são responsáveis por um terço a metade dos episódios de anafilaxia registados em contexto hospitalar. Em contraste, a anafilaxia alimentar parece ocorrer com menor frequência em países não ocidentais.

Adicionalmente, pode existir uma reação cruzada de alérgenos de comida com elementos presente no ar, como por exemplo, pólen de bétula com cenoura, aipo, avelã, maçã e batata crua. Outro fator que pode causar uma reação alérgica são os antibióticos como a cefalosporina, penicilina (o mais comum), sulfonamida e alguns relaxantes musculares como suxametônio. A anafilaxia provocada por relaxantes musculares manifesta-se em cerca de 1 caso por cada 4.500 anestésias gerais, sendo que aproximadamente 6% dessas reações resultam em morte. Venenos de insetos como abelha e a vespa podem desencadear uma resposta de anticorpos IgE, uma vez que contém enzimas como hialuronidases e fosfolipases. A anafilaxia induzida por veneno de insetos, particularmente de himenópteros, apresenta uma incidência estimada entre 0,4% e 4% da população, de acordo com estudos conduzidos na Austrália, França, Suíça e nos Estados Unidos. Nos Estados Unidos, este tipo de reação alérgica é responsável por, pelo menos, 40 mortes anuais associadas a picadas destes insetos. Ademais, a administração de sangue ou dos seus derivados, como o plasma, soro e imunoglobulinas, igualmente pode causar uma reação anafilática através da ativação do sistema do complemento formando produtos como C5a, C4a e C3a que causam desgranulação dos mastócitos e basófilos ou através da reação antígeno-anticorpo.

A epinefrina é o fármaco de eleição no tratamento de anafilaxia [37]. Trata-se de uma catecolamina que atua nos recetores alfa e beta-adrenérgicos estimulando, assim, o sistema nervoso simpático e, consequentemente, a frequência cardíaca aumenta bem como o débito cardíaco e circulação coronária. Esta catecolamina provoca também o relaxamento dos músculos lisos dos brônquios, melhorando a respiração e dispneia, devido à sua ação nesses músculos [39].

Face a isto, os agentes indutores de reações anafiláticas devem ser identificados e, por conseguinte, evitados. Na eventualidade de o doente ser exposto, este deve injetar intramuscularmente a epinefrina na face ântero-lateral da coxa, preferencialmente, uma vez que possibilita uma rápida elevação das concentrações plasmáticas de epinefrina e promove efeitos fisiológicos imediatos [3]. De forma complementar, antagonistas beta adrenérgicos e inibidores da angiotensina devem ser evitados, dado que podem exacerbar as reações anafiláticas [40].

Fisiopatologia da anafilaxia

Segundo a World Health Organization a anafilaxia é “uma reação de hipersensibilidade sistémica grave e potencialmente fatal caracterizada por ter um início rápido com problemas nas vias respiratórias, respiratórios ou circulatórios potencialmente fatais e está normalmente, embora nem sempre, associada a alterações da pele e das mucosas” [41].

A anafilaxia envolve um conjunto de mecanismos celulares, células efetoras e mediadores que irei abordar em detalhe. A reação mediada por IgE é o mecanismo principal que desencadeia as reações anafiláticas. É de realçar, dois tipos de células efetoras vitais neste mecanismo, nomeadamente, os basófilos, que são glóbulos brancos que circulam no sangue, e os mastócitos, que por sua vez, estão presentes nos tecidos vascularizados [42], e que resultam de progenitores hematopoiéticos multipotentes CD34+/CD117+/CD13+ [43]. O processo de sensibilização imunológica tem início aquando a primeira exposição da pessoa a um alérgeno e, posteriormente as células apresentadoras de antígeno vão apresentar o antígeno aos linfócitos T CD4+, resultando na polarização dos mesmos no fenótipo Th2 [42]. As células Th2 desempenham um papel crucial na defesa do hospedeiro contra agentes patogénicos extracelulares sem depender do processo de fagocitose. Estas células secretam citocinas como a IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 [44]. Desta forma, a libertação das citocinas pelos linfócitos Th2 estimula as células B a diferenciarem-se em plasmócitos e, consequentemente a produzirem anticorpos IgE específicos do antígeno. As células efetoras, mastócitos e basófilos, expressam os recetores IgE de alta afinidade (FcεRI), logo os anticorpos IgE específicos do antígeno vão ligar-se a estes recetores (**Figura 4**) Contudo, a IgE também pode ligar-se aos recetores noutros tipos de células como plaquetas, células dentríticas, monócitos e neutrófilos [40]. No caso do indivíduo ser posteriormente exposto ao alérgeno, vai ocorrer a desgranulação dos mastócitos e basófilos devido à ligação cruzada de complexos antígeno-IgE

ligados ao FcεRI [42]. A ligação do antígeno-IgE no FcεRI desencadeia o processo de ligação cruzada, resultando no influxo de cálcio extracelular, que é essencial para a libertação de mediadores pré-existentes e recém-formados, bem como de várias citocinas dependentes de cálcio [43]. Finalmente, haverá a libertação de inúmeros mediadores, a título de exemplo: histamina, triptase e o fator ativador de plaquetas [42]. Estes mediadores levam a ambientes inflamatórios [43].

A histamina é um mediador muito relevante no processo de anafilaxia. Este mediador pode interagir com quatro tipos diferentes de recetores: H1, H2, H3 e H4. A ativação do recetor H1 leva à produção de óxido nítrico e resulta num aumento da permeabilidade vascular, broncoespasmo e contrações gastrointestinais enquanto que o recetor H2, presente nos linfócitos Th1, está envolvido na secreção de ácido, na produção de citocinas e na regulação da permeabilidade vascular e, a ativação deste resulta em rubor, secreção glândular e contração cardíaca. O recetor H3 desempenha um papel na modulação da função da barreira hemato-encefálica, na cognição e nos ciclos de sono-vigília. Por último, o recetor H4 está envolvido em alterações do citoesqueleto, no recrutamento de eosinófilos e na expressão de moléculas de adesão.

Aquando a desgranulação dos mastócitos e basófilos existem moléculas que são produzidas, tais como, cisteinil-leucotrienos que atuando no endotélio, aumentam a sua permeabilidade, a vasodilatação e chamam células inflamatórias. Adicionalmente, o fator ativador de plaquetas também contribui para este processo de anafilaxia, pois contribui para a contração do músculo liso dos brônquios, incremento da permeabilidade vascular, e menos *output* cardíaco [43].

De ressaltar a existência de alguns casos clínicos que sugerem a ausência de anticorpos IgE em pacientes que sofreram reações anafilática. Nesta linha de pensamento, existe a possibilidade de mecanismos alternativos aos do que envolvem a IgE [45]. O mecanismo de anafilaxia mediado por IgG envolve a ligação de anticorpos IgG ao respetivo recetor, FcγR, o qual está localizado em basófilos, mastócitos, macrófagos, neutrófilos e monócitos. Por exemplo, existem casos em que a mieloperoxidase e elastase (enzimas que estão no interior de neutrófilos) foram encontradas no soro dos doentes que tinham sofrido uma reação anafilática provocada por um medicamento, demonstrando aqui um mecanismo mediado pelos anticorpos IgG e a respetiva ligação ao recetor FcγR presente nos neutrófilos [42].

O sistema do complemento ao ser ativado produz as designadas anafilotoxinas, como C3a, C4a e C5a. Estas anafilotoxinas são mediadores inflamatórios [40], e podem, posteriormente, ligar-se aos mastócitos através dos recetores do complemento e desencadear a desgranulação de mastócitos [43].

A anafilaxia pode causar diversas consequências em diversos órgãos/sistemas. A nível do sistema cardiovascular, os mediadores vasoativos e inflamatórios podem atuar a nível das células

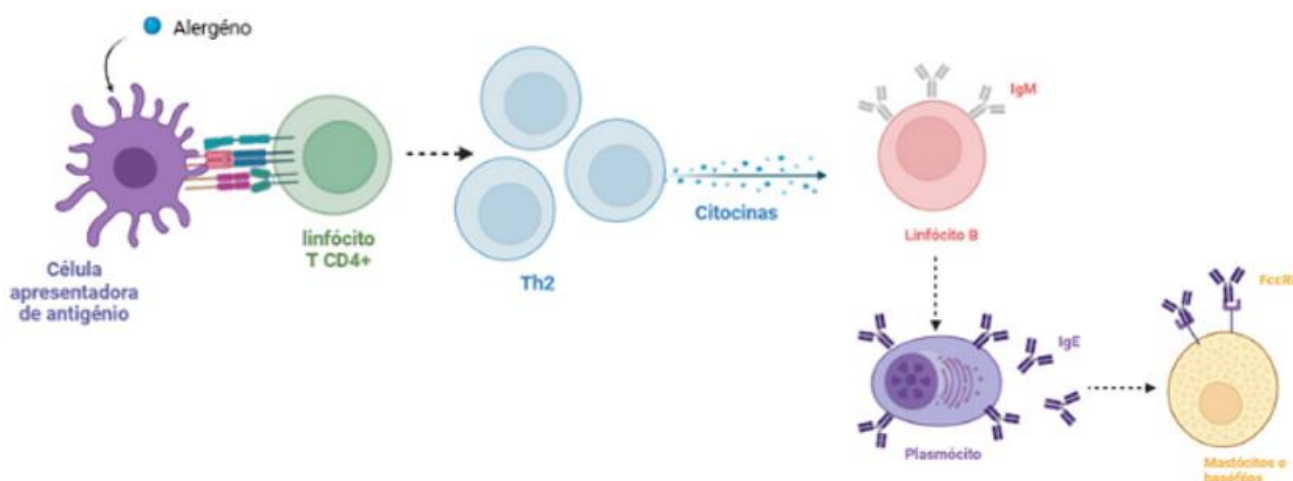
endoteliais da túnica íntima, levando à desintegração do endotélio potenciando a permeabilidade vascular na microvasculatura.

A túnica média é essencial para regular o diâmetro dos vasos sanguíneos, a qual é constituída por células do músculo liso que através dos níveis do cálcio intracelular controlam o processo tónus vascular. As células endoteliais produzem óxido nítrico que é vasodilatador que contribui para a hipotensão.

As manifestações cardiovasculares da anafilaxia podem ser compreendidas de forma sequencial. Primeiramente, devido à maior permeabilidade vascular observa-se um aumento acentuado da extravasação de fluido fenómeno que ocorre predominantemente ao nível da microcirculação, nomeadamente nos capilares e vénulas, resultando na formação de edema. Em segundo lugar, ocorre uma vasodilatação sistémica, o que leva à diminuição da resistência vascular periférica, e consequentemente um menor retorno venoso. Por outro lado, há uma vasoconstrição significativa na cavidade torácica, afetando artérias coronárias e pulmonares, comprometendo o consumo de oxigénio, não sendo suficiente para satisfazer as necessidades metabólicas do corpo. Por último, o coração também é afetado, resultando em taquicardia, redução da contratilidade miocárdica e consequente diminuição do débito cardíaco (**Figura 5**).

Todos estes fenómenos descritos podem culminar num choque anafilático, isto acaba por conduzir a uma falha cardiovascular e pode resultar na morte do doente [42].

Primeira exposição ao alérgeno



Exposições sucessivas ao alérgeno

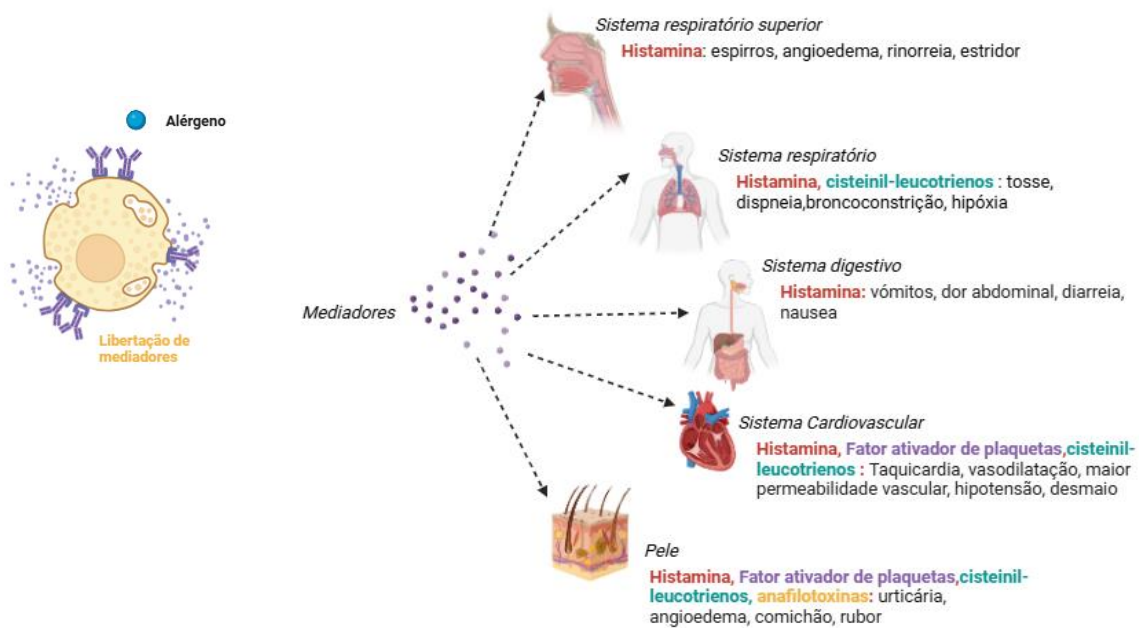


Figura 4: Mecanismo imunológico da anafilaxia e os efeitos dos mediadores inflamatórios. Adaptado de [40][42]. Elaborado no BioRender.

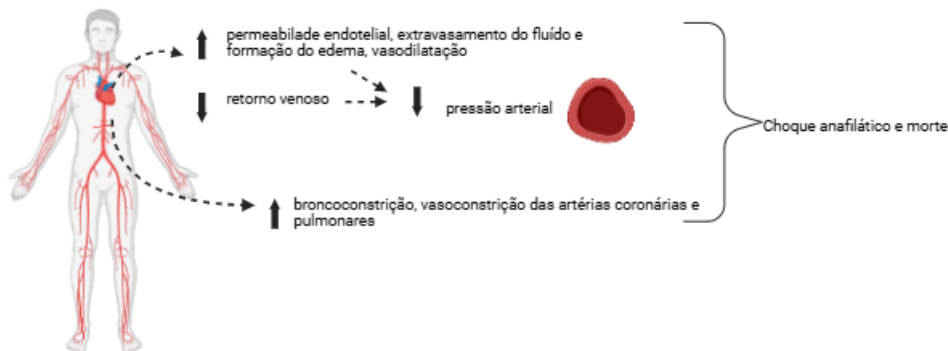


Figura 5: Manifestações da anafilaxia no Sistema Cardiovascular. Adaptado de [42]. Elaborado no BioRender.

Segundo a World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020 “a epinefrina é a primeira linha de tratamento de anafilaxia” [41]. Este fármaco atua quer nos recetores alfa-1 adrenérgicos quer nos recetores beta-1 e 2 adrenérgicos. Ao atuar nos primeiros vai levar a uma diminuição do edema e previne a hipotensão devido à vasoconstrição. Adicionalmente, vai haver um incremento da contração e frequência cardíaca, devido à atuação da epinefrina nos recetores beta-1 adrenérgicos. Finalmente, esta molécula ao ligar-se aos recetores beta-2 adrenérgicos expande as vias respiratórias, e provavelmente, inibe a libertação de mediadores pelas células efetoras como os mastócitos [40].

A administração da epinefrina sendo feita por via intramuscular acarreta diversas barreiras à adesão terapêutica. De acordo com [46] “52% dos doentes não têm prescrição ou não renovam a prescrição” de epinefrina, segundo “quase 2/3 dos pacientes não anda com a epinefrina” e, conforme “83% dos pacientes e cuidadores atrasam ou não administram epinefrina durante uma reação alérgica tipo I”. Face a estas barreiras, tornou-se imperativo a criação de uma solução inovadora que combate estes problemas, daí surgiu neffy®.

Mecanística da neffy®

neffy® é uma formulação intranasal de epinefrina que atua como agonista dos recetores adrenérgicos alfa e beta, indicada para adultos e crianças a partir dos 4 anos de idade, com peso igual ou superior a 15 kg, sendo utilizada em situações de emergência para tratar reações alérgicas tipo I [47], isto é, reações de hipersensibilidade imediata e caracterizam-se pela produção de anticorpos IgE específicos contra um antigénio solúvel. Este processo conduz à desgranulação dos mastócitos, com consequente libertação de histamina e outros mediadores inflamatórios, responsáveis pelas manifestações clínicas da reação alérgica como a anafilaxia [48].

Como mencionado previamente existem inúmeros obstáculos associados à administração via intramuscular da epinefrina. É de realçar, por exemplo, a dor e o medo associado às agulhas, o tamanho e forma da caneta injetável que leva a que os doentes não andem com ela no seu dia a dia, hesitação e por consequente administração atrasada [49] que acarreta numa maior probabilidade de hospitalizações e fatalidades [50]. Então, de modo a combater estes desafios, surgiu esta solução revolucionadora de administração intranasal de epinefrina. neffy® é constituída por três elementos aprovados pela Food and Drugs Administration (FDA), nomeadamente a substância ativa epinefrina, o Intravail®, que consiste na utilização do dodecil maltosídeo (componente que vai amplificar a absorção da substância ativa através da modificação das junções celulares impactando na fluidez e viscosidade da mucosa nasal, aumentando assim, a biodisponibilidade) e, por último o spray unidose.

A nível do mecanismo de ação a epinefrina vai ser absorvida na mucosa nasal e atuar de uma forma não seletiva nuns recetores acoplados à proteína G, mais especificamente aos recetores adrenérgicos alfa e beta. A desgranulação adicional dos mastócitos e a consequente libertação de mediadores inflamatórios vai ser então inibida por este fármaco. A ativação dos recetores alfa-adrenérgicos contribui para a redução da vasodilatação e diminuição da permeabilidade vascular, ajudando a restaurar a estabilidade hemodinâmica, uma vez que durante a anafilaxia ocorre a perda de volume intravascular e hipotensão. Por outro lado, sintomas respiratórios como broncospasmo, pieira e dispneia são minimizados pela estimulação dos recetores beta-adrenérgicos promovendo o relaxamento da musculatura lisa brônquica. Além disso, os recetores

beta-adrenérgicos aumentam a frequência cardíaca e a contração miocárdica, contribuindo para a manutenção da pressão arterial. O agonismo direto dos recetores beta-2 adrenérgicos é o efeito terapêutico mais relevante desta monoamina, tendo como resultado a ativação da adenil ciclase e um incremento da produção de AMP intracelular. A epinefrina também exerce um efeito relaxante sobre a musculatura lisa gastrointestinal, uterina e na bexiga, o que pode atenuar manifestações como prurido, urticária e angioedema, bem como sintomas gastrointestinais e geniturinários frequentemente relacionados com a anafilaxia [50]. Alguns efeitos adversos associados a este fármaco são: “desconforto nasal, dor de cabeça, rinorreia, tonturas, náuseas, vômitos e irritação da garganta” para a população adulta; “desconforto nasal, congestão nasal, parestesia, rinorreia, espirros, congestão do trato respiratório superior, epistaxe, secreta nasal, garganta seca, fadiga e sensação de nervosismo” para a população pediátrica com 4 ou mais anos, com 15 kg ou mais [47].

Desta forma, neffy® representa uma alternativa às opções terapêuticas atuais, ultrapassa as barreiras associadas à utilização da epinefrina por via intramuscular, e, assim há um uso mais precoce da epinefrina prevenindo casos de anafilaxia [50].

Evidência clínica

Foi realizada uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar o número de doses necessárias de epinefrina durante uma reação anafilática. Foram incluídos 86 estudos em que 35 eram casos de reações provocadas por alimentos e 1 caso de veneno, 88 “data sets”. Em casos de anafilaxia 7,7 % (Intervalo de Confiança (IC) 95%= 6.4-9.1) tiveram que ser administradas mais que uma única dose de epinefrina. Em 11 estudos que quantificaram o número de administrações de epinefrina, verificou-se que a utilização de três ou mais doses foi necessária numa pequena proporção dos casos. Especificamente, este cenário ocorreu em aproximadamente 2,2% das reações anafiláticas (IC 95%: 1,1%-4,1%) e em cerca de 3,4% dos episódios nos quais a epinefrina foi administrada [51]. Isto é particularmente relevante uma vez que, se não houver melhoria clínica ou caso os sintomas se agravem após a administração inicial, a partir de cinco minutos após a primeira aplicação poderá ser administrada uma segunda dose de neffy® na mesma cavidade nasal, utilizando um segundo dispositivo [46].

Adicionalmente, foram realizados 4 estudos cruzados abertos de fase I cujo o principal objetivo era confrontar o perfil farmacodinâmico e farmacocinético de um spray nasal de epinefrina 13,2 mg (2 sprays de 6,6 mg) com 0,3 mg de epinefrina intramuscular em adultos saudáveis. A administração de epinefrina por via intranasal atingiu concentrações superiores à obtidas com o auto-injetor intramuscular demonstrando uma subida rápida nos níveis plasmáticos da substância após administração. O tempo mediano necessário para alcançar o pico de concentração plasmática

foi de, aproximadamente, 25,1 minutos, quando aplicada alternadamente nas duas narinas, 20,1 minutos com aplicação na mesma narina, e 20,0 minutos no caso do auto-injetor intramuscular. A via intranasal permitiu alcançar concentrações plasmáticas de epinefrina mais elevadas e duradouras do que a administração intramuscular, mantendo efeitos fisiológicos comparáveis [52].

Diversos ensaios clínicos demonstraram que neffy® exibe características farmacocinéticas compatíveis com as observadas nos produtos injetáveis já autorizados no mercado. Além disso, os efeitos farmacodinâmicos obtidos foram semelhantes ou superiores, evidenciando início de ação rápido de um minuto após a administração. Este efeito acelerado indica uma ativação eficaz dos recetores alfa e beta-adrenérgicos, essenciais para o controlo das reações alérgicas agudas. Um dado relevante é que esta eficácia foi mantida mesmo em contextos de obstrução nasal, como em casos de rinorreia ou congestão nasal provocadas por rinite alérgica ou infeções respiratórias, o que reforça a sua utilidade clínica em cenários reais [50].

Tema 2 – Xanomelina/ Cloreto de tróspio: O primeiro fármaco para a esquizofrenia em décadas

Enquadramento

A origem biológica da esquizofrenia é multifatorial e resulta da interação de diversos elementos, incluindo alterações no neuro desenvolvimento, fatores ambientais, predisposição genética, mecanismos imunológicos [53] bem como o consumo frequente e prolongado de canábis, que está ligado a uma maior probabilidade de surgimento da doença [54]. A esquizofrenia é caracterizada por ser um distúrbio do foro psiquiátrico crónico que engloba sintomas positivos, nomeadamente alucinações e delírios; sintomas negativos, tais como uma menor expressão emocional e motivacional; perda da capacidade de sentir prazer; alolia; afastamento da sociedade; e disfunção cognitiva, caracterizada por dificuldades de aprendizagem, resolução de problemas, défice de atenção e memória [53][55].

Entre os diferentes tipos de sintomas associados à esquizofrenia, os sintomas negativos frequentemente manifestam-se nas fases iniciais da doença e estão fortemente associados a uma redução marcada da autonomia e a capacidade de realização de atividades da vida diária, estes sintomas destacam-se a nível clínico afetando até 60% dos indivíduos diagnosticados. Na esquizofrenia, os sintomas negativos têm sido fortemente relacionados com alterações nos mecanismos de aprendizagem reforçada por estímulos de recompensa, sendo esta perturbação atribuída à disfunção de circuitos neuronais, nos quais o estriado ventral surge como um elemento-

chave na mediação desses processos. Curiosamente, pacientes com manifestações acentuadas de sintomas negativos em vez de aprenderem a partir da antecipação de experiências positivas, esses indivíduos tendem a responder comportamentalmente à evitação de consequências negativas, um padrão que revela uma preferência por recompensas negativas como mecanismo de adaptação comportamental, em detrimento das positivas [56].

Antes do aparecimento claro da sintomatologia, é comum a presença de alterações quase impercetíveis a nível cognitivo e interpessoal, que podem estar presentes anos antes do diagnóstico formal. Usualmente, os homens tendem a manifestar os primeiros sintomas em idades mais precoces, particularmente na adolescência tardia a início dos 20 anos, enquanto nas mulheres a apresentação clínica inicial é, em média, mais tardia, nomeadamente entre os 20 e os 30 anos [57].

Esta doença acarreta um forte impacto a nível pessoal e nas pessoas que acompanham o doente, caracterizado por dinâmicas familiares disfuncionais, isolamento da sociedade, maior vulnerabilidade a doenças e acidentes, abandono escolar e desemprego e uma menor esperança média de vida [58]. Indivíduos diagnosticados com esquizofrenia apresentam um risco de mortalidade prematura entre duas a três vezes superior ao da população geral. Este aumento na taxa de mortalidade está frequentemente associado a comorbilidades médicas, sendo as doenças cardiovasculares, metabólicas e infecciosas as principais causas identificadas [53]. Dependendo do contexto geográfico e epidemiológico, este distúrbio psicológico afeta cerca de 0,4% e 2,0% da população global. Nesta linha de pensamento, para além do impacto individual esta doença acarreta um grande encargo económico uma vez que em 2019 estimou-se que nos Estados Unidos da América, o impacto económico anual, somando custos diretos dos cuidados de saúde e indiretos, como perda de produtividade, ultrapassou os 343 mil milhões de dólares.

Fisiopatologia da esquizofrenia

A nível anatómico, observam-se alterações quando comparadas com a neuroanatomia de indivíduos sem esquizofrenia. Evidências provenientes de estudos *post-mortem* indicam que, durante o segundo trimestre da gestação, parte dos neuroblastos não atinge a sua localização adequada, permanecendo de forma anómala nas camadas profundas da substância branca cerebral [58]. Na esquizofrenia, a perda neuronal, redução da arborização dendrítica e disfunção sináptica acredita-se que estejam intimamente relacionadas com as alterações da massa cinzenta. Por outro lado, as modificações observadas na massa branca podem estar associadas a disfunções nos mecanismos de mielinização, redução da densidade das fibras axonais e comprometimento da conectividade funcional entre distintas áreas do cérebro. Já no líquido cefalorraquidiano, observam-se alterações como aumento do volume ventricular e elevação dos níveis de cinurenina, factos que

têm sido correlacionados com atrofia cerebral e declínio cognitivo em múltiplas doenças do sistema nervoso central, em particular detalhe, com a esquizofrenia [59].

A principal via que origina os sintomas psicóticos envolve a interação entre o tálamo, o córtex cerebral e o estriado associativo. Modificações em qualquer uma dessas áreas pode comprometer o funcionamento de toda essa rede neural. A amígdala e o hipocampo podem estar envolvidas de uma forma ou indireta neste circuito desempenhando papel fundamental na percepção e controlo das emoções. O mau funcionamento do tálamo e do córtex cerebral interfere profundamente no estriado e nos recetores D2, levando ao surgimento de alucinações e quadros delirantes (**Figura 6**)[60].

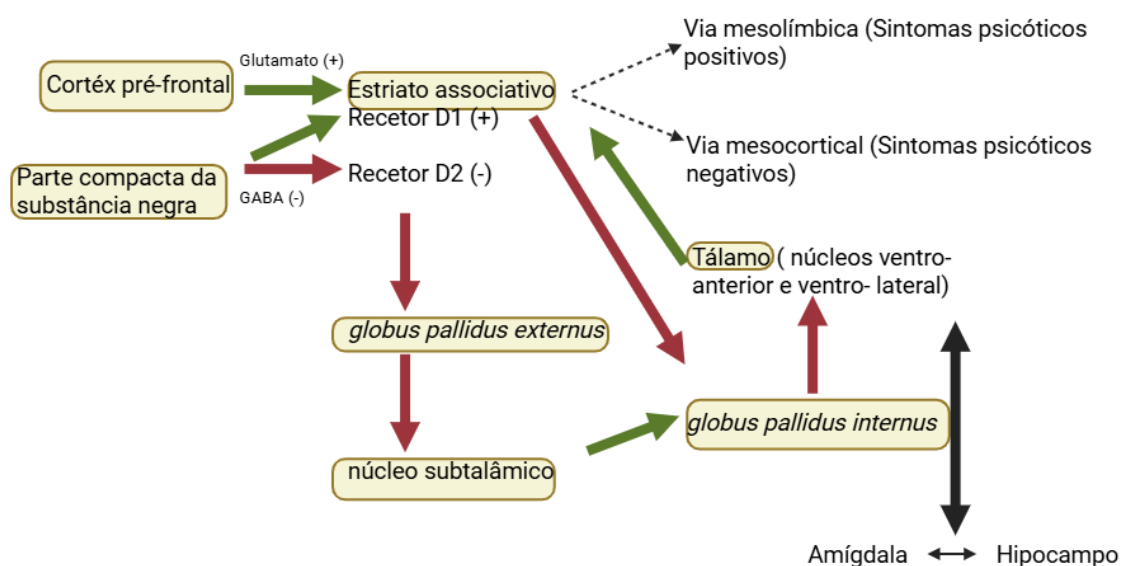


Figura 6- Representação esquemática das vias direta e indireta dos gânglios basais, destacando a sua participação na regulação da atividade motora e na manifestação dos sintomas psicóticos. A hiperestimulação dos recetores D2 no estriado associativo está associada ao desenvolvimento da esquizofrenia. Adaptado de [60]. Elaborado no BioRender.

Durante a fase pré-mórbida da esquizofrenia, durante a infância e adolescência é notório um perfil de perda de conexões sinápticas e redução do número de neurónios. Assim, no momento em que a psicose se manifesta de forma clara, entre um terço e metade destes doentes já demonstra alterações atróficas marcantes e incremento dos ventrículos laterais, observáveis através de exames de neuroimagem. Evidências sugerem que parte da perda de tecido cerebral observada durante exacerbações psicóticas ou em períodos prolongados de psicose ativa não tratada pode estar relacionada a processos inflamatórios. Entre estes, destacam-se a ativação da microglia e a infiltração de macrófagos no tecido cerebral, contribuindo para o dano neuronal [58].

A fisiopatologia da esquizofrenia está intimamente associada a alterações no equilíbrio de diversos neurotransmissores, incluindo dopamina, glutamato, serotonina e ácido gama-

aminobutírico (GABA). No sistema dopaminérgico, destacam-se quatro vias primordiais: mesocortical, mesolímbica, nigroestriatal e tuberoinfundibular. Pequenas quantidades de dopamina na via mesocortical, que liga a área tegmental ventral ao córtex pré-frontal, estão associados ao desenvolvimento de sintomas negativos e de défices cognitivos na esquizofrenia [61]. A estimulação insuficiente dos recetores dopaminérgicos D1 e D3 no lobo frontal está implicada na manifestação de sintomas negativos e de défices cognitivos nos transtornos do espectro da esquizofrenia, abrangendo a anosognosia, caracterizada pela incapacidade do indivíduo em reconhecer a própria condição clínica [58]. Em contraste, a via mesolímbica estabelece conexões entre a área tegmental ventral e estruturas do sistema límbico, e a hiperatividade dopaminérgica nesse circuito está fortemente implicada no desenvolvimento dos sintomas positivos característicos da esquizofrenia [61]. A estimulação excessiva dos recetores dopaminérgicos D2 nas regiões límbicas parece resultar, em parte, de uma deficiente inibição exercida pelos interneurónios GABAérgicos localizados no córtex frontal. Adicionalmente, a hiperativação dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{2A} tem sido associada a um agravamento dos sintomas psicóticos positivos na esquizofrenia, em particular ao aumento da incidência de alucinações visuais [58]. A via nigroestriatal está envolvida na regulação do controlo motor, e a sua disfunção, particularmente quando induzida por antagonistas dos recetores dopaminérgicos D2, está associada ao aparecimento de efeitos colaterais motores de natureza extrapiramidal. A via tuberoinfundibular participa na regulação da secreção de prolactina pela hipófise anterior, sendo que a sua inibição, provocada pelo bloqueio dos recetores dopaminérgicos D2, pode resultar em hiperprolactinemia durante o tratamento farmacológico.

O papel da dopamina na esquizofrenia não se resume apenas à teoria tradicional de que o excesso desse neurotransmissor causa a doença. Nos tratamentos, nota-se que os medicamentos antipsicóticos bloqueiam os recetores D2, contudo a melhoria dos sintomas costuma demorar 2 a 4 semanas. Isso indica que o efeito terapêutico não vem só de reduzir a ação da dopamina, mas também de outros processos químicos no cérebro que começam a acontecer depois de algum tempo de bloqueio dos recetores.

A regulação da atividade dos interneurónios excitatórios e inibitórios nos circuitos corticais é notoriamente influenciada pela interação entre três neurotransmissores principais: dopamina, glutamato e o GABA. Evidências provenientes de estudos *post-mortem* revelam que, na esquizofrenia, ocorrem alterações significativas tanto na microestrutura como na atividade funcional desses microcircuitos neuronais.

A alteração na função do sistema colinérgico desempenha um papel relevante na fisiopatologia da esquizofrenia, podendo contribuir de forma direta ou indireta para a manifestação clínica da doença. Esse efeito ocorre através da modulação da neurotransmissão dopaminérgica,

GABAérgica e glutamatérgica em estruturas-chave do sistema nervoso central, como o estriado, o córtex cerebral e o hipocampo [53].

No que diz respeito à estratégia terapêutica na esquizofrenia, podemos separar em antipsicóticos de primeira geração e antipsicóticos de segunda geração. Os antipsicóticos de segunda geração como a clozapina, quetiapina e olanzapina têm uma maior probabilidade de causar síndrome metabólica, contudo, comparativamente, aos da primeira geração causam menos efeitos adversos extrapiramidais e discinesia. De realçar que a clozapina é utilizada em casos de resistência ao tratamento e em doentes que apresentam tendências suicidas ou de comportamentos agressivos [61]. Ademais, a clozapina destaca-se por apresentar um mecanismo de ação singular, atuando possivelmente a montante dos neurónios dopaminérgicos mesoestriatais e promovendo uma melhoria na transdução dos sinais mediados pelo glutamato [58].

O uso de antipsicóticos no tratamento da esquizofrenia está associado a um conjunto variado de efeitos adversos. Entre estes, destacam-se os efeitos extrapiramidais como discinesia tardia, distonia tardia e acatisia tardia, além de parkinsonismo e síndrome neuroléptica maligna. Outro efeito frequente é a hiperprolactinemia, resultante da inibição dopaminérgica na via tuberoinfundibular. Os efeitos anticolinérgicos incluem retenção urinária, visão turva, taquicardia, obstipação e défices cognitivos, estes últimos particularmente preocupantes em idosos. No domínio cardiovascular, podem ocorrer hiperlipidemia (mais comum com clozapina e olanzapina), além de reações mais raras como miocardite e cardiomiopatia (sobretudo associadas à clozapina). A hipotensão ortostática, geralmente devida ao bloqueio dos recetores alfa-adrenérgicos, é mais observada com clozapina e quetiapina, podendo vir acompanhada de taquicardia reflexa decorrente dos efeitos anticolinérgicos. Outro efeito relevante é o prolongamento do intervalo QTc, que aumenta o risco de taquiarritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes*. No que diz respeito ao metabolismo, os antipsicóticos de segunda geração podem levar a um aumento de peso expressivo, hipertensão arterial e aumento dos níveis de lipídios e glicose. Entre os sintomas motores agudos, a acatisia e a distonia aguda merecem destaque. É importante salientar que os efeitos extrapiramidais, a acatisia e a distonia aguda são mais frequentemente observados com os antipsicóticos de primeira geração.

Para além da abordagem farmacológica, os doentes podem adotar medidas não farmacológicas que visam a melhoria da sua qualidade de vida, a título de exemplo: “psicoeducação, tratamento comunitário assertivo, programas coordenados de cuidados especializados para pessoas que estão a passar por um primeiro episódio de psicose, terapia cognitivo-comportamental para psicose, serviços de apoio ao emprego, psicoterapia de apoio, treino de habilidades sociais, intervenções familiares, remediação cognitiva.”

Mecanística da Xanomelina/Cloreto de tróspio

Em 26 de setembro de 2024 foi aprovada pela FDA para o tratamento da esquizofrenia em adultos um novo medicamento Xanomelina/Cloreto de tróspio [62]. Como foi mencionado anteriormente, a neurotransmissão da dopamina na esquizofrenia é anômala, assim, uma abordagem terapêutica emergente consiste em modular os receptores muscarínicos, localizados nas regiões corticais e subcorticais, com o objetivo de regular a liberação de dopamina e outros neurotransmissores.

A acetilcolina é um neurotransmissor vital no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico, desempenha um papel em funções cognitivas tais como a memória, atenção, aprendizagem e motivação, sendo o neurotransmissor primordial no sistema parassimpático. A acetilcolina pode atuar em dois tipos diferentes de receptores, nomeadamente os receptores nicotínicos e os muscarínicos. Os receptores muscarínicos podem dividir-se em cinco subtipos designadamente os receptores M1, M2, M3, M4 e M5, sendo todos receptores acoplados à proteína G.

No que diz respeito à localização dos receptores muscarínicos os receptores M1 localizam-se primordialmente no sistema nervoso central, com elevada expressão em áreas relacionadas com processos cognitivos, aprendizagem e memória. A sua ativação promove um efeito facilitador nessas funções, ao potenciar a transmissão sináptica e aumentar a excitabilidade neuronal. As projeções colinérgicas exercem um efeito estimulador sobre os neurónios dopaminérgicos localizados no mesencéfalo, e a ativação dos receptores muscarínicos M1 intensifica a liberação de dopamina por meio da estimulação dos aferentes dopaminérgicos. Seguidamente, os receptores M2 estão intimamente relacionados com o controlo da função cardíaca, isto é, a ativação dos receptores M2 diminui a contração cardíaca e diminui a frequência cardíaca. Nos tecidos periféricos estão principalmente localizados os receptores M3 e estão envolvidos na regulação de funções como a secreção glandular, a contração do músculo liso e a vasodilatação mediada pelo endotélio. Os receptores muscarínicos M4 apresentam elevada expressão no sistema nervoso central, sobretudo em áreas associadas à cognição, ao controlo motor e à regulação emocional. O recetor M4 atua predominantemente como autoreceptor, localizado nos terminais pré-sinápticos, funcionando como um sistema de *feedback* que regula a liberação de acetilcolina proveniente dos interneurónios colinérgicos do estriado. A ativação dos receptores M4 leva a uma menor liberação de acetilcolina, o que, por consequência, provoca uma diminuição da atividade dopaminérgica e da liberação de dopamina. A vasodilatação cerebral e o fluxo do sangue podem ser mediado pelos receptores M5.

Os receptores acoplados às proteínas Gq/G11, nomeadamente o recetor M1, M3 e M5 vão inibir os canais de potássio nos neurónios, através da ativação da fosfolipase C que origina trifosfato de inositol e outros mensageiros secundários e, desta forma há um incremento da excitabilidade

celular e atividade neuronal. Por outro lado, recetores acoplados às proteínas Gi/Go, como o recetor M2 e M4, cuja ativação provoca inibição da adenilato ciclase e consequente diminuição dos níveis de AMPc. Este processo leva à inibição dos canais de cálcio dependentes de voltagem, resultando numa diminuição da excitabilidade celular e, portanto, numa redução da atividade neuronal.

Os recetores M1 e M4 estão localizados no córtex frontal, hipocampo e estriado que desempenham um papel nos circuitos psicóticos. Estes recetores encontram-se estrategicamente localizados para regular os circuitos dopaminérgicos através de um mecanismo ascendente, pois sua presença pré-sináptica contribui para o equilíbrio dos níveis de acetilcolina e dopamina no estriado. Adicionalmente, existe evidência que estes dois subtipos de recetores muscarínicos estão relacionados com o grau de expressão de sintomas positivos e negativos da esquizofrenia.

Xanomelina é um agonista dos recetores M1 e, estudos clínicos indicam que a xanomelina melhora a função cognitiva de forma dose-dependente e diminui os sintomas psicóticos em pacientes afetados. Adicionalmente, é também um agonista dos recetores M4. Contudo, ativação dos recetores muscarínicos em tecidos periféricos acarreta a manifestação de efeitos colinérgicos adversos como náuseas, vômitos, diarreia, aumento da salivação e sudorese, contribuindo, assim para a baixa tolerância a este fármaco. Desta forma, era necessário um fármaco que reduzisse os efeitos colinérgicos adversos sem comprometer a ação central da xanomelina, nomeadamente o cloreto de tróspio que é um antagonista dos recetores muscarínicos periféricos que não atravessa a barreira hematoencefálica [62], devido à estrutura amina terciária fortemente polar [63].

A xanomelina/cloreto de tróspio é um fármaco primeiro da sua classe, oral [62] e embora o mecanismo exato da no tratamento da esquizofrenia ainda não esteja totalmente esclarecido, acredita-se que sua eficácia decorra da ação agonista sobre os recetores muscarínicos M1 e M4 no sistema nervoso central. A estimulação desses recetores pode exercer um efeito indireto sobre o sistema dopaminérgico. Contudo em doses mais elevadas pode também exercer ação nos recetores M2, M3 e M5. Para além disso, pode atuar nos recetores da serotonina 5-HT_{1A} e 5-HT_{1B} como agonista e nos recetores 5-HT₂ como antagonista. Em contraste, o cloreto de tróspio tem como principal objetivo prevenir os efeitos adversos provocados pela ativação dos recetores muscarínicos nos tecidos periféricos, pois atua como antagonista destes [62].

Entre as reações adversas mais frequentemente observadas destacam-se: “náuseas, dispepsia, obstipação, vômitos, hipertensão, dor abdominal, diarreia, taquicardia, tonturas e doença do refluxo gastrointestinal” [64]. De realçar que o cloreto de tróspio, um antagonista muscarínico, apresenta efeitos adversos que estão interligados com a estimulação da atividade parassimpática. Entre estes destacam-se a xerostomia, a diminuição da secreção lacrimal, a redução da sudorese, bem como manifestações como cefaleias, visão turva, obstipação, retenção

urinária e alterações comportamentais que podem incluir agitação, confusão ou alucinações em alguns doentes. Embora menos frequentes, existem reações adversas de maior gravidade que merecem atenção clínica, tais como a precipitação de um episódio agudo de glaucoma de ângulo fechado, retenção urinária ou gástrica aguda, alterações neurológicas centrais com agravamento de patologias pré-existentes, além do risco de prolongamento do intervalo QTc e, reações de hipersensibilidade de caráter graves [65].

A xanomelina/cloreto de tróspio oferece uma vantagem clínica relevante face aos antipsicóticos tradicionais, uma vez que não está associado ao aumento de peso nem à ocorrência de efeitos motores adversos, dois dos principais problemas relacionados com fármacos que atuam diretamente sobre a neuro transmissão dopaminérgica. Adicionalmente, o seu mecanismo de ação diferenciado sobre o sistema colinérgico representa uma opção terapêutica favorável para doentes que não apresentam resposta satisfatória aos antagonistas dos recetores dopaminérgicos [66].

Evidência clínica

A xanomelina/cloreto de tróspio foi inicialmente testada num estudo denominado EMERGENT-1 [53]. Este foi um “estudo de fase 2, randomizado e duplo-cego para avaliar a segurança, tolerabilidade e eficácia do KarXT em adultos hospitalizados com esquizofrenia segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico, 5ª Edição” que teve uma duração de 5 semanas [67]. Posteriormente, começou o programa EMERGENT de fase 3 face aos resultados positivos do ensaio mencionado previamente. Este programa compreendeu dois ensaios, o EMERGENT-2 e EMERGENT-3 com uma duração de 5 semanas com pacientes internados utilizando uma metodologia igual à do estudo inicial, EMERGENT-1. Complementarmente, foram desenvolvidos dois ensaios abertos com duração de 52 semanas, designados EMERGENT-4 e EMERGENT-5, conduzidos em pacientes ambulatoriais para investigar a segurança e a tolerância do tratamento ao longo de um período prolongado. O EMERGENT-4 funcionou como uma continuidade dos estudos EMERGENT-2 e EMERGENT-3, acompanhando pacientes que concluíram esses ensaios. Já o EMERGENT-5 incluiu novos participantes diagnosticados com esquizofrenia, que estavam estáveis com tratamento antipsicótico anterior, mas que nunca tinham utilizado a combinação de xanomelina e cloreto de tróspio [53].

Foi realizada uma revisão sistemática com meta-análise sobre a eficácia, segurança e tolerância da combinação xanomelina/cloreto de tróspio no tratamento da esquizofrenia. A revisão sistemática com meta-análise sobre a eficácia da combinação xanomelina/cloreto tróspio em doentes com esquizofrenia demonstrou relativamente à psicopatologia global, avaliada pela *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS total), uma *standardized mean difference* (SMD) de -0,56 (IC95%: -0,72 a -0,40), favorecendo o tratamento em relação ao placebo. De forma

semelhante, registaram-se melhorias significativas tanto nos sintomas positivos SMD = -0,59 (IC95%: -0,75 a -0,43) como nos sintomas negativos SMD = -0,33 (IC95%: -0,49 a -0,17). Estes resultados suportam a eficácia do fármaco na redução global da psicopatologia, com impacto consistente nas duas dimensões nucleares da esquizofrenia. Os resultados desta meta-análise indicam que, em adultos internados com diagnóstico de esquizofrenia, um regime terapêutico de xanomelina associada a cloreto de tróspio administrado durante cinco semanas levou a uma diminuição significativa da gravidade global da psicopatologia, incluindo sintomas positivos e negativos. Quando comparado ao placebo, não se verificaram diferenças relevantes quanto à interrupção do tratamento por qualquer motivo ou à incidência de eventos adversos graves. Graças ao seu mecanismo de ação inovador, como agonista dos recetores muscarínicos M1 e M4, e à ausência de atividade antagonista sobre os recetores dopaminérgicos D2 e histaminérgicos H1, a combinação xanomelina/cloreto de tróspio não apresentou associação com efeitos adversos típicos da inibição dopaminérgica referidos previamente. Futuros ensaios clínicos randomizados deverão incluir períodos de seguimento mais prolongados, amostras de doentes mais heterogêneas, diferentes regimes posológicos de xanomelina/cloreto de tróspio e um comparador ativo que atue como antagonista pós-sináptico dos recetores dopaminérgicos. Esses estudos serão essenciais para aprofundar o conhecimento sobre a eficácia, tolerância e perfil de segurança desta terapêutica em indivíduos com esquizofrenia. Adicionalmente, há necessidade de ensaios clínicos randomizados que investiguem a eficácia e a segurança da combinação xanomelina/cloreto de tróspio no controlo de sintomas negativos e défices cognitivos em doentes estáveis com esquizofrenia, sem expressão significativa de sintomas positivos, depressão ou parkinsonismo. Esses estudos devem ainda contemplar adolescentes, idosos, indivíduos com primeiro episódio psicótico, pacientes que mantenham sintomas positivos residuais apesar do tratamento antidopaminérgico e casos de esquizofrenia resistente [68].

Conclusão global

Após seis meses de Estágio Curricular, tive a oportunidade de aplicar de forma integrada e versátil os conhecimentos adquiridos ao longo de quatro anos e meio de formação académica, nas diversas unidades curriculares. A pessoa que iniciou esta experiência é diferente da que hoje se apresenta, sinto-me preparada para ingressar no mercado de trabalho e assumir a responsabilidade inerente ao papel de um profissional de saúde.

Na vertente hospitalar, pude vivenciar de perto o impacto do farmacêutico num ambiente oncológico, acompanhando ensaios clínicos, processos de produção de medicamentos, dispensação em regime de ambulatório e utilização de dispositivos médicos, todos elementos fundamentais no cuidado ao doente. Adicionalmente, por ter decorrido num contexto internacional, esta experiência permitiu-me desenvolver competências de comunicação, de adaptabilidade e de compreensão do funcionamento do sistema de saúde italiano.

Na área da farmácia comunitária, constatei que o farmacêutico é, frequentemente, o primeiro ponto de contacto com o doente. Neste ambiente, aprendi a importância de aliar o rigor científico a uma abordagem empática, ajustando a comunicação às diferentes personalidades e faixas etárias.

O desenvolvimento dos temas científicos previstos no estágio possibilitou o aprofundamento de conhecimentos em áreas de relevância para a profissão, bem como a prática de investigação, fomentando o pensamento crítico e a capacidade de síntese de informação.

Concluo, assim, que o farmacêutico é um elemento essencial no sistema de saúde, presente em diferentes contextos e, muitas vezes, a figura de confiança mais próxima do doente.

Bibliografia

1. Mission, vision and values - irccstumori [Internet]. Istitotumori.mi.it. [cited 2025 Mar 2]. Available from: <https://www.istitutotumori.mi.it/en/mission-vision-and-values>
2. Le certificazioni di INT [Internet]. Istitotumori.mi.it. [cited 2025 Mar 2]. Available from: <https://www.istitutotumori.mi.it/en/certificazioni>
3. Retina. Farmaci Off Label & File F [Internet]. Retina 3000. [cited 2025 Mar 10]. Available from: <https://www.retina3000.it/servizio/Off-Label---File-F>
4. Search for clinical trials - EMA [Internet]. Euclinicaltrials.eu. [cited 2025 Feb 15]. Available from: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-501451-87-0>
5. Non-small cell lung cancer [Internet]. Cleveland Clinic. 2023 [cited 2025 Feb 15]. Available from: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/6203-non-small-cell-lung-cancer>
6. Zhou Q, Meng X, Sun L, Huang D, Yang N, Yu Y, et al. Efficacy and safety of Kras G12C inhibitor IBI351 monotherapy in patients with advanced NSCLC: Results from A phase 2 pivotal study. Journal of Thoracic Oncology. 2024 Dec;19(12):1630-9. Available from: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(24\)00762-7/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(24)00762-7/fulltext)
7. Brunton L, Knollmann - Goodman B. The Pharmacological Basis of Therapeutics-McGraw Hill. Medical. 2023, pag 1346
8. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2020;31(10):1306-19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.003>
9. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. ESMO Open [Internet]. 2024;9(2):102195. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2023.102195>
10. Lacouture ME, Sibaud V, Gerber PA, van den Hurk C, Fernández-Peñas P, Santini D, et al. Prevention and management of dermatological toxicities related to anticancer agents: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol [Internet]. 2021;32(2):157–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.005>
11. Cancer Resources from OncoLink, Treatment, Research, Coping, Clinical Trials, Prevention. Carboplatin (paraplatin®) [Internet]. Oncolink.org. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://www.oncolink.org/cancer-treatment/oncolink-rx/carboplatin-paraplatin-r>
12. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J, ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. Ann Oncol [Internet]. 2015;26 Suppl 5(suppl 5):v139-51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdv202>
13. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol [Internet]. 2018;29(Suppl 4):iv126-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdy145>
14. Cardinale D, Iacopo F, Cipolla CM. Cardiotoxicity of anthracyclines. Front Cardiovasc Med [Internet]. 2020;7:26. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fcvm.2020.00026>
15. Ankr.us. [cited 2025 Mar 24]. Available from: <https://ankr.us/symptom-red-urine-due-to-anthracycline-chemo/>

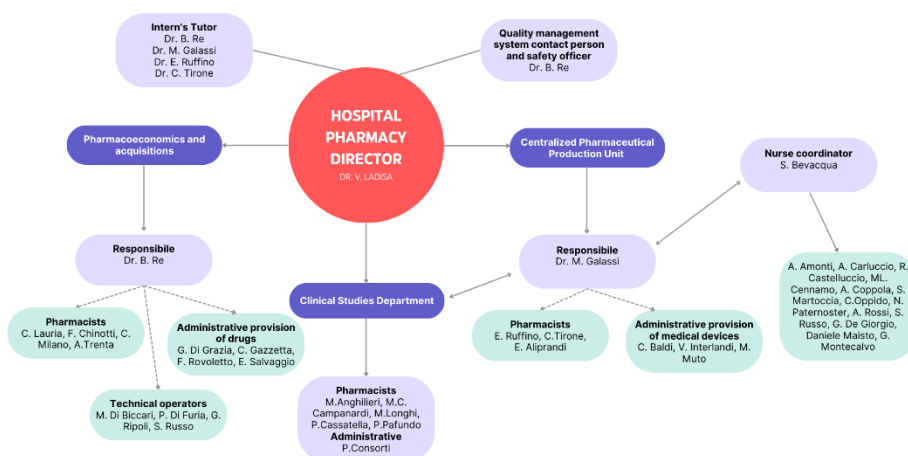
16. Prevention and management of cisplatin induced nephrotoxicity [Internet]. Org.au. [cited 2025 Mar 20]. Available from: <https://www.eviq.org.au/clinical-resources/side-effect-and-toxicity-management/prophylaxis-and-treatment/184-prevention-and-management-of-cisplatin-induced>
17. No title [Internet]. Google.com. [cited 2025 Mar 20]. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=http://www.bccancer.bc.ca/drug-database-site/drug%2520index/cyclophosphamide_monograph_1june2013_formatted.pdf&ved=2ahUKEwiutoCcovWLAXVsgPOHHctbMykQFnoECCAQAQ&usg=AOvVaw2ik-7VLIU2rp8Ru2niP7kb
18. Dooley MA, Nair R. Therapy Insight: preserving fertility in cyclophosphamide-treated patients with rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2008;4(5):250-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0770>
19. Poster available from: https://www.apfh.pt/xFiles/file/1174_APFH_CARTAZ_v6_AF.pdf
20. World Health Organization. Dementia [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [citado 4 Jun 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
21. Ma YN, Karako K, Song P, Xia Y. Can the herpes zoster vaccination be a strategy against dementia? *Drug Discov Ther*. 2025;19(2):124–128. doi:10.5582/ddt.2025.01032
22. Eyting M, Xie M, Michalik F, et al. A natural experiment on the effect of herpes zoster vaccination on dementia. *Nature*. 2025;641:438–446. doi:10.1038/s41586-025-08800-x
23. Scherrer JF, Salas J, Wiemken TL, Hoft DF, Jacobs C, Morley JE. Impact of herpes zoster vaccination on incident dementia: A retrospective study in two patient cohorts. *PLoS One*. 2021;16(11):e0257405. doi:10.1371/journal.pone.0257405
24. Mayo Clinic. Bariatric surgery [Internet]. Rochester: Mayo Foundation for Medical Education and Research; [citado 12 Jun 2025]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/bariatric-surgery/about/pac-20394258>
25. Vitamin Inspire. Suplementos [Internet]. [citado 12 Jun 2025]. Disponível em: <https://www.vitamininspire.com/pt-pt/suplementos>
26. Bastos Maia S, Rolland Souza AS, Costa Caminha MF, Lins da Silva S, Callou Cruz RDSBL, Carvalho dos Santos C, Batista Filho M. Vitamin A and pregnancy: A narrative review. *Nutrients*. 2019;11(3):681. doi:10.3390/nu11030681
27. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen UDT, Mannino S, Milunsky A. Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med*. 1995;333(21):1369-1373. doi:10.1056/NEJM199511233332101
28. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária [Internet]. Lisboa: OF; 2009 [citado 16 Jun 2025]. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/boas_praticas_farmaceuticas_para_a_farmacia_comunitaria_2009_20853220715ab14785a01e8.pdf
29. INFARMED. INFOMED – Base de dados de medicamentos autorizados em Portugal [Internet]. Lisboa: INFARMED; [citado 15 Jun 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
30. INFARMED. INFOMED – Base de dados de medicamentos autorizados em Portugal [Internet]. Lisboa: INFARMED; [citado 15 Jun 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
31. Comer SD, Cahill CM. Fentanyl: Receptor pharmacology, abuse potential, and implications for treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2019;106:49-57. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.12.005
32. National Center for Biotechnology Information. Fentanyl [Internet]. Bethesda: NCBI Bookshelf; 2023 [citado 20 Jun 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532903/>

33. Palamim CVC, Boschiero MN, Faria AG, Valencise FE, Marson FAL. Opioids in COVID-19: Two sides of a coin. *Front Pharmacol*. 2022;12:758637. doi:10.3389/fphar.2021.758637
34. Drugs.com. Drug Interactions: Fentanyl and Olanzapine [Internet]. [citado 20 Jun 2025]. Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-interactions/fentanyl-with-olanzapine-1074-0-1744-0.html>
35. HeyAllergy. The Rise of Allergies in 2025: Understanding the Growing Health Crisis and Innovative Solutions [Internet]. 2025 [citado 20 Jun 2025]. Disponível em: <https://www.heyallergy.com/blog/the-rise-of-allergies-in-2025-understanding-the-growing-health-crisis-and-innovative-solutions>
36. Yu JE, Lin RY. The epidemiology of anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):366–74. doi:10.1007/s12016-015-8503-x
37. Lockey R. Anaphylaxis [Internet]. World Allergy Organization. 2019 [citado 20 Jun 2025]. Disponível em: <https://www.worldallergy.org/component/content/article/anaphylaxis-lockey-r-updated-2019?catid=16&Itemid=101>
38. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M. Anaphylaxis [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 20 Jun 2025]. Disponível em : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482124/>
39. INFARMED. Base de dados de medicamentos [Internet]. [citado 21 Jun 2025]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
40. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the Network of Severe Allergic Reactions (NORA). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):335-48. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.003
41. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472
42. Nuñez-Borque E, Fernandez-Bravo S, Yuste-Montalvo A, Esteban V. Pathophysiological, cellular, and molecular events of the vascular system in anaphylaxis. *Front Immunol*. 2022;13:836222. doi:10.3389/fimmu.2022.836222
43. Saluja R, Khan M, Church MK, Maurer M. The biology of mast cells. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7785. doi:10.3390/ijms22157785
44. Ring J, Worm M. Chapter 19 – Anaphylaxis. In: Adkinson NF Jr, Bochner BS, Burks AW, et al., editors. *Middleton's Allergy*. 9th ed. Elsevier; 2020. doi:10.1016/B978-0-323-90805-4.00019-5
45. Finkelman FD, Khodoun M, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(6):1674–80. doi:10.1016/j.jaci.2016.02.011
46. ARS Pharmaceuticals. Importance of Epinephrine Use [Internet]. [citado 1 Jul 2025]. Disponível em: <https://neffipro.com/importance-of-epinephrine-use/>
47. ARS Pharmaceuticals. Prescribing Information [Internet]. [citado 9 Jul 2025]. Disponível em: https://www.ars-pharma.com/wp-content/uploads/pdf/Prescribing_Information.pdf
48. Abbas M, Moussa M, Akel H. Type I Hypersensitivity Reaction [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/>
49. Pouessel G, Neukirch C. Alternatives to injectable adrenaline for treating anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2025;55(1):36–51. doi:10.1111/cea.14598
50. Ellis AK, Casale TB, Kaliner M, Oppenheimer J, Spergel JM, Fleischer DM, et al. Development of neffy, an epinephrine nasal spray, for severe allergic reactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):811. doi:10.3390/pharmaceutics16060811
51. Patel N, Chong KW, Yip AYG, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1307–15. doi:10.1016/j.jaci.2021.03.042

52. Greenhawt M, Lieberman J, Blaiss M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of epinephrine nasal spray versus intramuscular epinephrine autoinjector in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(12):3274–82.e2. doi:10.1016/j.jaip.2024.10.006
53. Pejčić AV. Targeting muscarinic receptors in schizophrenia treatment: Novel antipsychotic xanomeline/trospium chloride. *World J Psychiatry.* 2025;15(6):105409. doi:10.5498/wjp.v15.i6.105409.
54. World Health Organization. Schizophrenia [Internet]. 2025 [citado 3 Ago 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>
55. Takeda T, Umehara H, Matsumoto Y, Yoshida T, Nakataki M, Numata S. Schizophrenia and cognitive dysfunction. *J Med Investig.* 2024;71:205-9. doi:10.2152/jmi.71.205.
56. Marder SR, Umbricht D. Negative symptoms in schizophrenia: Newly emerging measurements, pathways, and treatments. *Schizophr Res.* 2023;258:71-7. doi:10.1016/j.schres.2023.07.010.
57. National Institute of Mental Health. Schizophrenia Statistics [Internet]. 2025 [citado 3 Ago 2025]. Disponível em: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/schizophrenia>
58. Cummings MA, Arias A-LW, Stahl SM. What is the neurobiology of schizophrenia? *CNS Spectr.* 2025;30(1):e13,1–6. doi:10.1017/S1092852924000518.
59. Adamu MJ, Qiang L, Nyatega CO, Younis A, Kawuwa HB, Jabire AH, Saminu S. Unraveling the pathophysiology of schizophrenia: insights from structural magnetic resonance imaging studies. *Front Psychiatry.* 2023;14:1188603. doi:10.3389/fpsyt.2023.1188603.
60. Luvsannyam E, Jain MS, Pormento M, et al. Neurobiology of Schizophrenia: A Comprehensive Review. *Cureus.* 2022 Apr 8;14(4):e23959. doi:10.7759/cureus.23959.
61. Hany M, Rizvi A. Schizophrenia. [Atualizado 2024 Feb 23]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. [citado 7 Ago 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539864/>
62. Syed YY. Xanomeline/Trospium Chloride: First Approval. *Drugs.* 2025;85:103-109. doi:10.1007/s40265-024-02126-0.
63. Brannan SK, Sawchak S, Miller AC, Lieberman JA, Paul SM, Breier A. Muscarinic Cholinergic Receptor Agonist and Peripheral Antagonist for Schizophrenia. *N Engl J Med.* 2021;384:717-726. doi:10.1056/NEJMoa2017015.
64. Bristol-Myers Squibb. Cobenfy (package insert) [Internet]. [citado 8 Ago 2025]. Disponível em: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_cobenfy.pdf
65. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Trospium. [atualizado 2023 Jul 12; citado 20 Ago 2025]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548779/>
66. Hasan A, Abid M. Cobenfy (Xanomeline-Trospium Chloride): A New Frontier in Schizophrenia Management. *Cureus.* 2024 Oct 9;16(10):e71131. doi:10.7759/cureus.71131.
67. Karuna Therapeutics. A Study to Assess Safety and Efficacy of KarXT in Adult Patients With Schizophrenia (EMERGENT-1) [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; [citado 8 Ago 2025]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03697252>
68. Fabiano N, Wong S, Zhou C, Correll CU, Højlund M, Solmi M. Efficacy, tolerability, and safety of xanomeline-trospium chloride for schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2025;92:62-73. doi:10.1016/j.euroneuro.2024.11.013.

Anexos

Annex 1. INT's hospital pharmacy organization chart



Annex 2. Temozolomide Oral Suspension Preparation Protocol

TEMZOLOMIDE SOSP. ORALE

Principio attivo: TEMZOLOMIDE

Indicazione: Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in concomitanza a radioterapia e in seguito come monoterapia. Bambini dai 3 anni di età, adolescenti e pazienti adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

Forma farmaceutica: Sospensione Orale

Dosaggio: 10 mg/mL

Stabilità: 50 giorni

Conservazione: 2-8°C

Confezionamento: Flacone in vetro ambrato

Avvertenze: Agitare vigorosamente prima dell'utilizzo

	100 mL	50 mL
Temozolomide polvere	100 mg	50 mg
Polyvinilpirrolidone (PVP K-30)	500 mg	250 mg
Acido citrico anidro	25 mg	12.5 mg
Acqua depurata	15 mL	7.5 mL
Oral Plus	50 mL	25 mL
Oral Sweet	q.b. a 100 mL	q.b. a 50 mL

MODUS OPERANDI

- Sotto cappa, versare il contenuto delle capsule nel mortaio e polverizzare ulteriormente con pestello fino ad ottenere una polvere sottile. Aggiungere Polyvinil pirrolidone K-30 e acido citrico disciolti in 1,5 mL di acqua depurata.
- Quindi, nel mortaio stemperare fino ad ottenere una pasta fluida ed omogenea.
- Aggiungere in diluizione geometrica, Oral Plus e avendo cura di mescolare nel mortaio fino ad ottenere un fluido/liquido omogeneo.
- Trasferire la sospensione dal mortaio, in un cilindro graduato e si porta a volume con la quantità necessaria di Oral Sweet.
- Con paralini, chiudere il cilindro e agitare vigorosamente affinché si ottenga una soluzione uniforme.

NOTE:

- ✓ Per calcolare il numero di capsule da utilizzare, fare riferimento alla tabella riportata nel foglio di lavoro.
- ✓ CITOOTOSSICO

REFERIMENTI

L.A. Trissel et al. "temozolomide stability in extemporaneously compounded oral suspensions" International Journal of Pharmaceutics compounding Vol.10 no. 5/ 2006 p 396-399.

PREPARAZIONE:

TEMZOLOMIDE SOSPENSIONE ORALE

LOTTO: 072/23 **DATA:** 27/02/2023

✓ VERIFICARE PULIZIA DI APPARECCHIATURE E VETTERIA PRIMA DI PROCEDERE - controllare che la BILANCIA sia in BOLLIA

LAVORARE SOTTO CAPPA UTILIZZANDO DPI CITOOTOSSICO

MATERIA PRIMA	QUANTITÀ	LOTTO	SCADENZA
Temozolomide	0.1 g (100 mg)	0.1 g (100 mg)	0.1 g (100 mg)
PVP K-30	0.5 g (500 mg)	0.5 g (500 mg)	0.5 g (500 mg)
Acido citrico anidro	0.025 g (25 mg)	0.025 g (25 mg)	0.025 g (25 mg)
Acqua depurata	15 mL	15 mL	15 mL
Oral Sweet	q. b.	q. b.	q. b.
Oral Plus	50 mL	50 mL	50 mL

SCADENZA: 50 GIORNI: 15/04/2023

PREROGATIVE PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE: conservare in recipienti ben chiusi a 2-8°C

RIPARTITO IN: 3 FLACONI DA 50 ML

EVENTUALI AVVERTENZE: AGITARE VIGOROSAMENTE PRIMA DELL'USO

CONTROLLI ESEGUITI

Verifica della correttezza delle procedure eseguite

controllo dell'aspetto e della ridispersibilità del preparato

controllo della quantità da dispensare

controllo della tenuta del confezionamento

CONFORMITÀ:

1° Operatore

2° Operatore

FIRMA 1° OPERATORE

FIRMA 2° OPERATORE

REFERIMENTI

L.A. Trissel et al. "temozolomide stability in extemporaneously compounded oral suspensions" International Journal of Pharmaceutics compounding Vol.10 no. 5/ 2006 p 396-399.

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

NEFFY

1

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

2

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

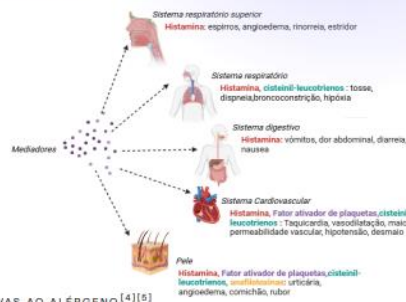
PRIMEIRA EXPOSIÇÃO AO ALÉRGENO [4]

O diagrama ilustra o processo de sensibilização durante a primeira exposição ao alérgeno. Ele começa com a interação entre uma **Célula apresentadora de antígeno** (APC) e um **linfócito T CD4+**. O **Alérgeno** (representado por uma partícula verde) é capturado pela APC. Isso leva à diferenciação do linfócito T em um **Th2**. O **Th2** libera **Citocinas**, que atuam sobre um **Linfócito B**, transformando-o em uma **Plasmacitocita**. A **Plasmacitocita** produz anticorpos **IgE**, que se ligam a grânulos de **IgE** na **Célula mastocitária**, preparando-a para a próxima reação.

3

O QUE É A ANAFILAXIA?

Uma reação de hipersensibilidade sistêmica grave e potencialmente fatal caracterizada por ter um início rápido com problemas nas vias respiratórias, respiratórios ou circulatórios potencialmente fatais e está normalmente, embora nem sempre, associada a alterações da pele e das mucosas^[5]

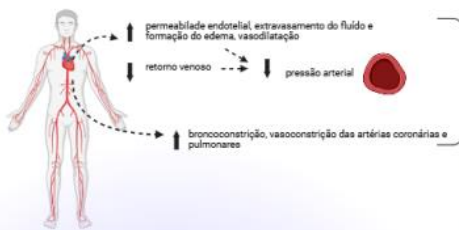


EXPOSIÇÕES SUCESSIVAS AO ALÉRGENO [4][5]

3. Cardona V, Anagnostou K, Ebisawa M, El-Gamal T, Fernandez-Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13(10):100472. doi:10.1016/j.waojou.2020.100472.
4. Nunes-Borques E, Fernandez-Rivas M, Yusta-Montalvo A, Esteban V. Pathophysiological, cellular, and molecular events of the vascular system in anaphylaxis. *Front Immunol*. 2022;13:836222. doi:10.3389/fimmu.2022.836222.
5. Worm M, Moser-Vautrin A, Scherer A, Lang S, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the Network of Severe Allergic Reactions (NSRA). *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):235–48. doi:10.1016/j.jaci.2017.06.005

4

MANIFESTAÇÕES DA ANAFILAXIA?



Choque anafilático e morte [4]



4. Nunes-Borques E, Fernandez-Rivas M, Yusta-Montalvo A, Esteban V. Pathophysiological, cellular, and molecular events of the vascular system in anaphylaxis. *Front Immunol*. 2022;13:836222. doi:10.3389/fimmu.2022.836222

5

COMO PODEMOS RESOLVER ISTO?

6

EPINEFRINA (ABORDAGEM CLÁSSICA)

A EPINEFRINA É A PRIMEIRA
LINHA DE TRATAMENTO DE
ANAFILAXIA[3]



3. Cardona V, Anstetgui U, Ebiana M, El-Gamal Y, Fernandez Rivas M, Fineman S, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. World Allergy Organ J. 2020;13(10):100475. doi:10.1016/j.waojou.2020.100475.

7

EPINEFRINA (ABORDAGEM CLÁSSICA)



52% DOS DOENTES NÃO TÊM PRESCRIÇÃO OU NÃO RENOVA A PRESCRIÇÃO
DE EPINEFRINA[6]

2/3 DOS PACIENTES NÃO ANDA COM A EPINEFRINA [6]

83% DOS PACIENTES E CUIDADORES ATRASAM OU NÃO ADMINISTRAM EPINEFRINA
DURANTE UMA REACÇÃO ALÉRGICA TIPO I [6]

6. ABS Pharmaceuticals. Importance of Epinephrine Use [Internet]. [citado 1 Jul 2025]. Disponível em: <https://nelfoxo.com/importance-of-epinephrine-use/>

8

EPINEFRINA (SOLUÇÃO INOVADORA)



9

NEFFY

NEFFY* É UMA FORMULAÇÃO INTRANASAL DE EPINEFRINA QUE ATUA COMO AGONISTA DOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS ALFA E BETA, INDICADA PARA ADULTOS E CRIANÇAS A PARTIR DOS 4 ANOS DE IDADE, COM PESO IGUAL OU SUPERIOR A 15 KG, SENDO UTILIZADA EM SITUAÇÕES DE EMERGÊNCIA PARA TRATAR REAÇÕES ALÉRGICAS TIPO I [7]

→ EPINEFRINA (SUBSTÂNCIA ATIVA) [8]
→ INTRAVAIL* (DODECIL MALTOSEÍDEO)
→ SPRAY UNIDOSE



7. ABS Pharmaceuticals. Prescribing Information [Internet]. [citado 8 Jul 2025]. Disponível em: <https://www.abs-pharma.com/wp-content/uploads/2024/07/Prescribing-Information.pdf>
8. Ellis AK, Cassia TS, Kalinar M, Oppenheimer J, Spargel JM, Fleischer DM, et al. Development of neffy, an epinephrine nasal spray, for severe allergic reactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):811. doi:10.3390/pharmaceutics16060811

10

NEFFY (EFEITOS ADVERSOS)

POPULAÇÃO ADULTA [7]

DESCONFORTO NASAL, DOR DE CABEÇA, RINORREIA, TONTURAS, NÁUSEAS, VÔMITOS E IRRITAÇÃO DA GARGANTA

POPULAÇÃO POPULAÇÃO PEDIÁTRICA COM 4 OU MAIS ANOS, COM 15 KG OU MAIS [7]

DESCONFORTO NASAL, CONGESTÃO NASAL, PARESTESIA, RINORREIA, ESPirros, CONGESTÃO DO TRATO RESPIRATÓRIO SUPERIOR, EPISTAXE, SECURA NASAL, GARGANTA SECA, FADIGA E SENSÇÃO DE NERVOSISMO

7. ABS Pharmaceuticals. Prescribing Information [Internet]. [citado 8 Jul 2025]. Disponível em: <https://www.abs-pharma.com/wp-content/uploads/2024/07/Prescribing-Information.pdf>

11

NEFFY (EVIDÊNCIA CLÍNICA)

A PARTIR DE CINCO MINUTOS APÓS A PRIMEIRA APLICAÇÃO PODERÁ SER ADMINISTRADA UMA SEGUNDA DOSE DE NEFFY NA MESMA CAVIDADE NASAL, UTILIZANDO UM SEGUNDO DISPOSITIVO[6]



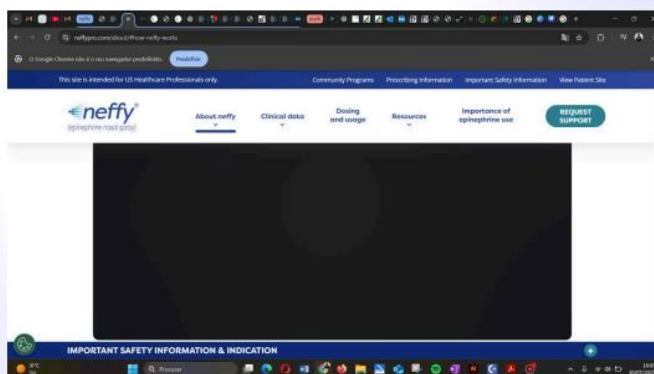
A VIA INTRANASAL PERMITIU ALCANÇAR CONCENTRAÇÕES PLASMÁTICAS DE EPINEFRINA MAIS ELEVADAS E DURADOURAS DO QUE A ADMINISTRAÇÃO INTRAMUSCULAR, MANTENDO EFEITOS FISIOLÓGICOS COMPARÁVEIS [9]

EFICÁCIA FOI MANTIDA MESMO EM CONTEXTOS DE OBSTRUÇÃO NASAL, COMO EM CASOS DE RINORRÉIA OU CONGESTÃO NASAL PROVOCADAS POR RINITE ALÉRGICA OU INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS [8]

6. ARS Pharmaceuticals. Importance of Epinephrine Use [Internet]. [citado 3 Jul 2025]. Disponível em: <https://neffy.com/importance-of-epinephrine-use/>.
7. Gierke AP, Casale TB, Kallies M, Rosenbloom J, Scovell AM, Finckh CM, et al. Development of neffy™, an epinephrine nasal spray for severe allergic reactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(11):2020. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16112020>.
8. Greenhawt M, Lieberman J, Gialla M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of epinephrine nasal spray versus intramuscular epinephrine autoinjector in healthy adults. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12(12):3274–82.e2. [doi:10.1016/j.jaip.2024.10.006](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.10.006)

12

NEFFY (VÍDEO)



13

OBRIGADA

ESTÁGIO CURRICULAR EM FARMÁCIA COMUNITÁRIA

UP202008077

14

Anexo 4. Formulário de reclamação do produto Bariatric® de morango

1 Ratocho

Formulário de Reclamações reclamação nº _____

1- Identificação

Nome do Cliente: _____

Contacto: _____ Operador: _____

2-Dados do Produto

CNP: 2066043 Produto em causa: BAR-ATRIC MORANGO (Lote: 340874)
(data: 11/2027)

Motivo da reclamação: Se diz que os comprimidos têm sabor alterado ("sabor a gosto") e se tinha ainda 2 comprimidos de cada sabor e comprou e está em defesa.
Se ficou com um blister.

*OBRIGATÓRIO ANEXAR FATURA DA COMPRA.

3-Estado da Reclamação (a preencher pelo responsável)

Laboratório: Vitamininspina Delegado: _____ tim: 211341028

operador	tratamento
<u>[Redacted]</u>	→ contato ao lab. ↳ esclarecimento da alteração na fórmula do suplemento → a vitamina A deixou de ser conseguida através de nativest, p/ ser seguida no glicidol, o que provocou uma alteração do sabor. ↳ António Ferreira (AC) Fazer devolução da caixa nomeada compensação c/ 1 emb. de bariatric plus a custo zero. → <u>incluir no caso</u>

4-Resolução (a preencher pelo responsável)

Data: ____/____/____ reclamação nº: _____

Resolução: Reversão de uma embalagem a custo zero de bariatric plus

5- Entrega (a preencher no ato da entrega)

Data Entrega: ____/____/____ Operador: _____

Rubrica Utente: _____



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2024 - 2025

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