



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Beatriz Oliveira Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Monitorização terapêutica dos fármacos biológicos utilizados na psoríase” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

1 2 9 0



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

Beatriz Oliveira Rodrigues

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Monitorização terapêutica dos fármacos biológicos utilizados na psoríase” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação do Dr. Paulo Jorge da Silva Monteiro, da Doutora Marília João Rocha e da Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2022

Eu, Beatriz Oliveira Rodrigues, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017265867, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Monitorização terapêutica dos fármacos biológicos utilizados na psoríase” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este Documento é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 5 de setembro de 2022.

Beatriz Oliveira Rodrigues

(Beatriz Oliveira Rodrigues)

Agradecimentos

Agora que termino este percurso, não posso deixar de agradecer a todos os que me apoiaram ao longo destes 5 anos na FFUC.

Agradeço aos meus pais por acreditarem sempre em mim, por sonharem comigo e me apoiarem incondicionalmente, acreditando que isto era possível.

Agradeço à minha irmã, que me aturou inúmeras vezes a estudar e ajudou o melhor que pôde mesmo não tendo conhecimento no assunto, que potenciou sempre que eu fosse melhor para ser o melhor exemplo de irmã mais velha possível.

Agradeço à minha avó por todas as vezes que acendeu uma vela para me iluminar durante os exames, por ser um apoio incondicional, que sempre se orgulhou de mim.

Agradeço às minhas amigas, que me acompanharam neste percurso que mesmo longo passou a correr, que me acompanharam nas aulas, ajudaram nos estudos e em especial à Ana Margarida por ter sido mais que amiga, uma irmã, que me ajudou sempre nos estudos, esteve comigo nos momentos mais em baixo, com quem dividi lágrimas mas também sorrisos.

Agradecer a toda a equipa da Farmácia São José por toda a ajuda e disponibilidade, principalmente à Maria Inês que tornou o meu estágio mais alegre, e aos meus colegas estagiários por toda a entreaajuda e amizade.

Agradeço também a todos os tutores do CHUC que me acolheram e deram o seu melhor para contribuir para a minha formação.

Agradeço à minha orientadora Professora Doutora Ana Cristina Bairrada Fortuna por toda a ajuda disponibilizada nesta fase final.

A todos, um grande obrigada!

À ti, Coimbra, agradeço os melhores anos da minha vida.

“És a saudade

Que nunca esquecerei”

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas.....	7
Introdução.....	8
Análise SWOT.....	9
1. Pontos Fortes.....	9
1.1. Localização.....	9
1.2. Equipa técnica.....	10
1.3. Integração da aprendizagem teórica.....	10
1.4. Realização de testes rápidos de antigénio COVID-19.....	10
2. Pontos Fracos.....	11
2.1. Desconhecimento de nomes comerciais.....	11
2.2. Dificuldade de aconselhamento em determinadas áreas.....	11
3. Oportunidades.....	11
3.1. Formações.....	11
3.2. Preparação de manipulados.....	12
3.3. Serviços farmacêuticos.....	12
4. Ameaças.....	12
4.1. Realização de testes rápidos de antigénio COVID-19.....	12
4.2. Desconhecimento de organismos/sistemas de comparticipação.....	13
Casos Práticos.....	14
Considerações Finais.....	17
Bibliografia.....	18
Anexos.....	19

Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas.....	22
Introdução.....	23
Análise SWOT.....	24
1. Pontos Fortes.....	24
1.1. Caderno do estagiário.....	24
1.2. Dimensão hospitalar.....	25
1.3. Apresentação dos setores.....	25
2. Pontos Fracos.....	25
2.1. Duração do estágio.....	25
2.2. Estágio observacional.....	26
2.3. Integração do plano curricular.....	26
3. Oportunidades.....	26
3.1. Estágio no Polo HG.....	26
3.2. Estágio no edifício São Jerónimo.....	27
4. Ameaças.....	27
4.1. Sistema informático com falhas.....	27
4.2. Elevada carga de trabalho dos farmacêuticos.....	28
Considerações Finais.....	29
Bibliografia.....	30
Anexos.....	31

Parte III – Monografia “Monitorização terapêutica dos fármacos biológicos utilizados na psoríase”

Resumo.....	40
Abstract.....	40
Lista de Abreviaturas.....	41
Introdução.....	42
Terapêutica biológica.....	44
1. Adalimumab	45
1.1. Mecanismo de ação.....	45
1.2. Monitorização terapêutica	46
2. Etanercept.....	47
2.1. Mecanismo de ação.....	48
2.2. Monitorização terapêutica	48
3. Infliximab.....	49
3.1. Mecanismo de ação.....	49
3.2. Monitorização terapêutica	50
4. Ustekinumab	51
4.1. Mecanismo de ação.....	51
4.2. Monitorização terapêutica	52
Aplicabilidade da TDM na prática clínica	54
Conclusões e Perspetivas Futuras.....	56
Bibliografia.....	57

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia São José



Lista de Abreviaturas

DCI – Denominação comum internacional

FSJ – Farmácia São José

IMC – Índice de massa corporal

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

PVP – Preço de venda ao público

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

TRAg – Testes rápidos de antígeno COVID-19

Introdução

Conforme Diretiva 2013/55/UE, do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de Novembro de 2013 (Art.º 44º, nº2) ¹, o fim da formação do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) tem de compreender no mínimo 6 meses de estágio em Farmácia Comunitária ou hospital. Este tem como objetivo a consolidação das aprendizagens adquiridas ao longo dos 5 anos de curso e a preparação para a atividade profissional, de modo a que o aluno adquira competências do contexto real de trabalho.

Do estágio espera-se a apreensão de competências de gestão, aprovisionamento, armazenamento, distribuição e venda de medicamentos e produtos de saúde, preparação e controlo de medicamentos como também capacidades de informar e aconselhar sobre a sua apropriada utilização.

Com vista a cumprir estes objetivos foi realizado o estágio em Farmácia Comunitária, desde 10 de janeiro a 29 de abril, na Farmácia São José (FSJ), localizada no Centro Comercial Primavera na Avenida Calouste Gulbenkian em Coimbra, esta é atualmente dirigida pelo Dr. Paulo Monteiro, e acrescenta-se ainda o facto de fazer parte do grupo das Farmácias Portuguesas, beneficiando os utentes aderentes do cartão “Saúda”. A FSJ caracteriza-se pela sua equipa empenhada e pelo seu excelente atendimento, focando-se nas necessidades do utente de modo a garantir o melhor aconselhamento farmacêutico e o correto uso dos medicamentos. Esta apresenta diversos serviços ao dispor dos utentes, nomeadamente administração de injetáveis e vacinas, monitorização do colesterol total, dos triglicéridos, da glicemia, do índice de massa corporal (IMC), da pressão arterial e frequência cardíaca, assim como consultas de nutrição e dietética e realização de Testes rápidos de antigénio COVID-19 (TRAg). A FSJ encontra-se ainda autorizada pelo Infarmed a disponibilizar medicamentos através da Internet e realiza entregas ao domicílio ².

De seguida são descritas as atividades realizadas na farmácia segundo uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*).

Análise SWOT

A análise SWOT permite fazer uma avaliação de condicionantes quer externas como internas, internamente são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) do meu estágio e a nível externo são identificadas as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) encontradas ao longo do estágio.

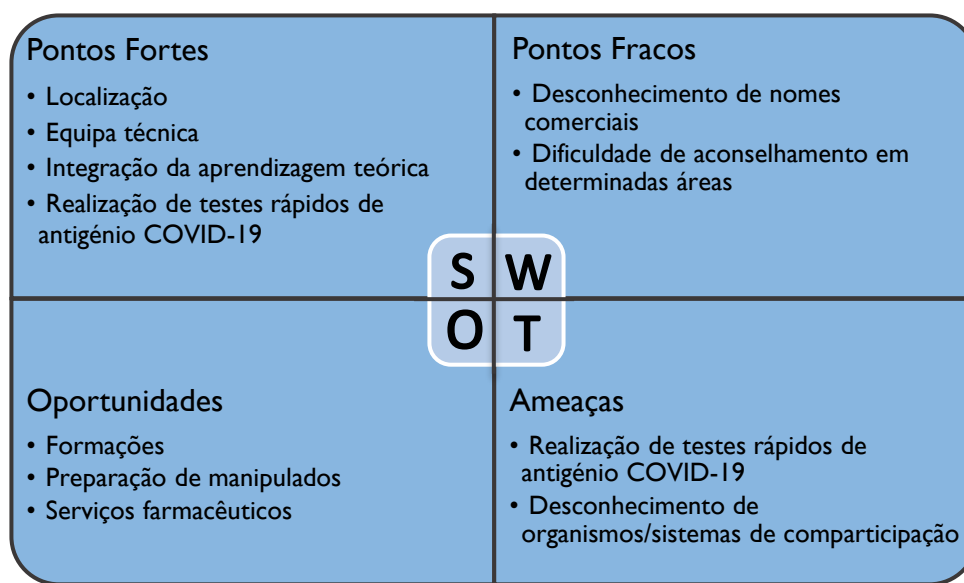


Figura 1: Esquema da análise SWOT referente ao estágio na FSJ.

I. Pontos Fortes

I.1. Localização

Um dos principais pontos fortes da FSJ é a sua localização, devido à sua proximidade ao Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), ao Instituto Português de Oncologia (IPO), ao Pólo III da Universidade de Coimbra, bem como a outros centros clínicos, e ao estabelecimento de protocolos com a Liga Portuguesa Contra o Cancro (LPCC) e a Associação de Pais e Amigos de Crianças Com Cancro (ACREDITAR), a população abrangida torna-se muito heterogénea, quer em faixas etárias como em níveis socioeconómicos, culturais, o que permitiu um maior contacto com variadas patologias e diversas modalidades de prescrições.

1.2. Equipa técnica

A FSJ apresenta uma equipa multidisciplinar que preza pelo profissionalismo e excelência no atendimento, mostrando-se sempre disponível para os seus utentes. É uma equipa dinâmica com tarefas e responsabilidades bem definidas, essenciais para o sucesso da farmácia.

Desde o primeiro dia, toda a equipa mostrou-se disponível a explicar todo o funcionamento da farmácia e ao esclarecimento de quaisquer dúvidas, depositando confiança também em mim e nas minhas capacidades, o que se tornou essencial à adaptação a este contexto.

1.3. Integração da aprendizagem teórica

Os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso encontram-se bem integrados na prática profissional em farmácia comunitária, uma vez que permitiu aplicar vários conhecimentos no momento da dispensa de medicamentos e no correto aconselhamento.

Neste contexto, destaco as unidades curriculares de Indicação Farmacêutica e Fitoterapia que foram essenciais no momento de aconselhamento, apesar de entender que deveriam ser mais exploradas e iniciadas mais cedo no currículo de aprendizagem do curso. Já em momentos de dispensa de receitas foram imprescindíveis as unidades curriculares de Farmacologia e Farmacoterapia na compreensão das terapêuticas e a unidade de Organização e Gestão Farmacêutica que nos permitiu um contacto prévio com a plataforma Sifarma[®]. Todos estes conhecimentos permitiram-me uma mais fácil compreensão daquilo que a equipa da FSJ me ia ensinando.

1.4. Realização de testes rápidos de antígeno COVID-19

A realização dos TRAg nas farmácias demonstrou ser uma mais-valia para a comunidade retirando muita pressão dos laboratórios de análises e permitindo um rápido despiste da infeção em caso de sintomas. Mas para além dos benefícios para a saúde pública, permitiu também trazer novos utentes à farmácia, que já lá estando por ir realizar o teste, aproveitam para comprar logo ali a sua medicação, ficando a conhecer o tipo de aconselhamento prestado e dos produtos de saúde e bem-estar disponíveis, acabando por voltar outras vezes. Esta maior dinâmica de pessoas também me permitiu contactar com uma maior variabilidade de prescrições, para além da aprendizagem retirada da realização dos TRAg.

2. Pontos Fracos

2.1. Desconhecimento de nomes comerciais

Destaco como ponto fraco o desconhecimento dos nomes comerciais dos princípios ativos. Este foi mais sentido aquando o utente solicita o medicamento pelo seu nome comercial e na prescrição temos a denominação comum internacional (DCI), ou quando nos pergunta se determinado medicamento se encontra na receita referindo apenas o seu nome comercial, o que provocou uma certa dificuldade, levando-me a demorar mais tempo na procura do respetivo DCI.

2.2. Dificuldade de aconselhamento em determinadas áreas

Apesar da diversidade de unidades curriculares do MICF de modo a abranger todas as áreas de conhecimento, no momento do estágio esta formação demonstra não ser suficiente. Em determinadas áreas, como afeções oculares, ginecológicas, feridas, picadas de inseto e medicamentos de uso veterinário senti dificuldades no aconselhamento devido à sua pouca abordagem ao longo do curso. Na área da dermocosmética a dificuldade sentida foi essencialmente devida à sua abrangência, à multiplicidade de produtos e à grande variabilidade de situações apresentadas pelos utentes.

As formações que tive a oportunidade de realizar ao longo do estágio e a observação de aconselhamentos feitos pela equipa ajudaram a colmatar o conhecimento nalgumas destas áreas.

3. Oportunidades

3.1. Formações

Durante o estágio tive a oportunidade de participar em algumas formações que permitiram incrementar conhecimentos e esclarecer dúvidas em determinadas áreas como saúde oral, contraceção e afeções vaginais.

Estas formações demonstram ser essenciais não só para os estagiários como para os profissionais permitindo uma atualização dos conhecimentos possibilitando um melhor aconselhamento farmacêutico.

3.2. Preparação de manipulados

Segundo a Portaria n.º 594/2004, de 2 de Junho, um medicamento manipulado é “qualquer fórmula magistral ou preparado oficial preparado e dispensado sob a responsabilidade de um farmacêutico”³.

Hoje em dia com a industrialização da produção de medicamentos cada vez menos é necessária a preparação manual de medicação mas mesmo assim ainda existe muito a prescrição de manipulados em determinados grupos especiais. Tendo em conta que poucas farmácias têm capacidade para a produção de manipulados esta é uma mais-valia para FSJ, dando a conhecer a farmácia aos mais diversos utentes, sendo a maioria dos manipulados preparados de uso tópico, pediátrico ou veterinário.

Durante o meu estágio tive a oportunidade de realizar a preparação de alguns manipulados e conhecer toda a logística envolvida. Para auxílio nesta área a farmácia dispõe de um *software* o *Soft Galeno*[®] que faz a gestão de *stocks* das matérias-primas, guarda diversos formulários de preparações já realizadas e onde se cria a ficha de preparação do manipulado, permitindo também um cálculo automático do PVP (preço de venda ao público), levando a uma minimização dos erros e do tempo despendido. Após a preparação do manipulado é realizado o controlo de qualidade e a devida rotulagem. Em anexo encontra-se a ficha de preparação de um manipulado que tive a oportunidade de realizar.

3.3. Serviços farmacêuticos

A FSJ preza pela saúde dos seus utentes e para isso disponibiliza diversos serviços farmacêuticos, que visam a prevenção de doenças. Durante o meu estágio pude realizar várias vezes medições de parâmetros clínicos, como a pressão arterial, a glicémia e o colesterol total. Para além destes, apresenta o programa de troca de seringas, que também tive a oportunidade de realizar, disponibiliza a preparação individualizada de medicação e a administração de vacinas e injetáveis.

4. Ameaças

4.1. Realização de testes rápidos de antígeno COVID-19

Com a atual situação pandémica a testagem ao nível das farmácias mostrou ser uma ferramenta muito importante e necessária à população mas por outro lado mostrou ser uma

ameaça ao processo de aprendizagem, uma vez que despendia de muito tempo e trabalho por parte da equipa e dos estagiários, diminuindo o tempo de experiência nas diversas valências da farmácia, essencialmente durante o mês de janeiro e início de fevereiro.

4.2. Desconhecimento de organismos/sistemas de participação

Apesar da maioria das prescrições atualmente serem eletrónicas ainda aparecem na farmácia um número considerável de receitas manuais. O tratamento destas requer maior atenção na avaliação da sua elegibilidade e validade, e um vasto conhecimento dos diversos métodos de participação, de modo a não prejudicar os implicados. Este método acaba por levar a uma maior demora no atendimento e retirar a atenção do correto aconselhamento da medicação. Seria essencial durante o curso tomar conhecimento de pelo menos dos sistemas de participação mais comuns.

Casos Práticos

Caso 1

Uma senhora, na casa dos 50 anos, dirige-se à FSJ e mostra-me duas unhas das mãos pedindo “qualquer coisa para as tratar”. Após observação, vi que apresentava as unhas amareladas e engrossadas e identifiquei como sendo uma onicomicose, recomendei então a utilização de Locetar EF[®], um verniz para unhas medicamentoso cuja substância ativa é a amorolfina, um antifúngico. Expliquei que antes da utilização do verniz deve limar as áreas afetadas das unhas com a lima descartável fornecida e de seguida limpa-la com uma compressa embebida em álcool, e por fim que a aplicação do verniz deve ser feita em toda a unha afetada^{4; 5}. Aconselhei ainda que o tratamento deve ser feito uma ou duas vezes por semana durante 6 meses e que a continuidade do tratamento é muito importante para que seja eficaz. Terminei dizendo que caso a situação não se resolva passado os 6 meses deveria consultar um médico pois pode necessitar de tratamento por via oral.

Caso 2

Um homem de 49 anos dirigiu-se à FSJ e referiu passar o dia a espirrar, com muito corrimento nasal e ainda que sentia “um peso” no nariz, refere ainda ser uma situação habitual em algumas épocas do ano. Após algumas questões percebi que já tinha sido consultado pelo médico de família no ano anterior, que lhe disse tratar-se de uma rinite alérgica e que na altura lhe receitou um anti-histamínico, a bilastina 10mg, mas mesmo assim diz não ter sentido melhoras. Sugeri então a associação de um corticosteroide nasal, o Vibrocil Anti-alergias[®], cuja substância ativa é o propionato de fluticasona⁶. Indiquei que poderia fazer duas pulverizações em cada narina de manhã durante 15 dias, explicando que o adaptador nasal deveria ser afastado do septo nasal, e complementarmente fazer o anti-histamínico indicado pelo médico à noite durante no máximo 5 dias, pois períodos mais prolongados iriam provocar habituação e piorar os sintomas.

Após o controlo dos sintomas recomendei fazer uma dose de manutenção de uma aplicação por dia em cada narina, dose esta que poderia ser iniciada alguns dias antes da época dos pólenes de modo a prevenir os sintomas. Por último, lembrei algumas medidas não farmacológicas, como o arejamento dos espaços, a não utilização de tapetes, o afastamento dos alérgenos, terminei referindo que deveria recorrer ao médico caso não se verificasse uma melhoria dos sintomas em 2 semanas.

Caso 3

Uma senhora grávida com 30 anos chega à farmácia e pergunta se há algo que possa tomar para a azia, sendo a sua maior preocupação se haveria algum medicamento cuja utilização fosse segura na gravidez. Questionei o que sentia e há quanto tempo, ao qual respondeu sentir um ardor no peito após algumas refeições há 2 dias mas não tinha a sensação de “vir a comida à boca”. Recomendei então o Rennie Digestif[®], cujos princípios ativos são o carbonato de cálcio e o carbonato de magnésio que são antiácidos, tendo indicação comprovada na gravidez e aleitamento. Relativamente à posologia informei que poderia mastigar 1 ou 2 comprimidos uma hora após as refeições e antes de deitar⁷. Aconselhei ainda a restrição de alimentos picantes, ácidos e fritos, e a não comer antes de dormir, terminei dizendo que se não houver melhoria dos sintomas com a toma após 2 semanas deve consultar um médico.

Caso 4

Uma mulher, por volta dos 30 anos, dirigiu-se à FSJ e queixa-se de ter “os olhos sempre a chorar” e com alguma comichão, e ainda ter a sensação de o olho esquerdo estar inchado. Após observação verifiquei que apresentava os olhos vermelhos e um lacrimejo excessivo e ainda que no olho esquerdo a pálpebra encontrava-se inflamada e vermelha, o que dava a sensação de inchaço à senhora, identifiquei que se tratava de uma conjuntivite alérgica e recomendei a utilização do Zabak[®], um colírio cujo princípio ativo é o cetotifeno que é anti-inflamatório e anti-histamínico, indicando que podia fazer uma gota em cada olho duas vezes por dia. Expliquei que antes da primeira utilização devia rejeitar as primeiras 5 gotas e que não podia tocar com a extremidade de conta-gotas nos olhos nem nas pálpebras, referi ainda que ao fim de aplicar as gotas deve fechar os olhos durante 2 a 3 minutos. Aconselhei também a evitar esfregar os olhos e que limpasse os olhos com soro fisiológico ou lágrimas artificiais para ajudar a diminuir e aliviar a irritação, por último informei que se não melhorasse ao fim de 7 dias deveria ir ao médico^{8: 9}.

Durante o tempo do meu estágio tive ainda a oportunidade de receber o *feedback* deste aconselhamento. Esta senhora, que já era cliente habitual da FSJ, regressou à farmácia e agradeceu o aconselhamento fornecido, referindo que sentiu melhoria dos sintomas após 2-3 dias de ter começado a aplicação do cetotifeno e que a situação acabou por se resolver após uma semana sem necessidade de recorrer a um médico.

Caso 5

Um jovem, de 25 anos do sexo masculino, apresenta-se na FSJ a pedir “alguma coisa para o herpes labial”. Questionei se já era uma situação recorrente, ao qual ele respondeu afirmativamente, e pedi se poderia ver a lesão, o que me permitiu constatar que apresentava uma grande vermelhidão, inchaço e alguma formação de bolhas. Recomendei então a utilização do Zovirax Duo[®] que além de conter o antivírico aciclovir contém também hidrocortisona que é um corticosteroide e vai desempenhar uma ação anti-inflamatória ajudando a reduzir a progressão dos episódios do herpes labial ^{10; 11}. Por fim, aconselhei a aplicação do creme 5 vezes por dia, aproximadamente de 4 em 4 horas, durante 5 dias e que findos estes se as lesões continuarem deveria consultar um médico.

Considerações Finais

O estágio em Farmácia Comunitária é essencial para completar a formação de um farmacêutico na medida em que nos permite consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo dos cinco anos do MICEF de uma forma prática através da aplicação em contexto real.

Durante o estágio na FSJ foram encontradas algumas dificuldades, principalmente no atendimento ao balcão, função para a qual não me sentia muito confiante, mas a equipa da FSJ foi fundamental para a minha aprendizagem desta função, na medida em que se dispuseram sempre a esclarecer as minhas dúvidas e a ajudar-me no que fosse preciso. Deste modo, os pontos fortes sobressaíram em relação aos pontos fracos e as oportunidades que tive sobrepuseram-se às ameaças. Acrescento que, apesar do tempo passado com a logística da realização dos TRAg, durante o estágio foram desempenhadas todas as funções previstas do farmacêutico em Farmácia Comunitária, desde a realização e receção de encomendas, à preparação e dispensa de medicamentos e à indicação farmacêutica de medicamentos e produtos de saúde.

Destaco o facto de na FSJ o atendimento ser focado no doente de modo a fornecer o melhor aconselhamento possível, o que demonstrou o importante valor do farmacêutico, que vai muito além da dispensa de medicamentos.


Concluindo, este estágio foi muito enriquecedor para a conclusão da minha formação académica e permitiu-me um grande crescimento pessoal e profissional para me tornar o farmacêutico que pretendo ser, um verdadeiro agente de saúde pública em quem o utente confia.

Bibliografia

1. PARLAMENTO EUROPEU E CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - Diretiva 2013/55/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 20 de novembro de 2013. **Jornal Oficial da União Europeia**. 2013:2013) 132–170.
2. **Ficha da Farmácia** - [Consult. 29 jan. 2022]. Disponível em: <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/ficha-farmacia?code=10952>
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria nº 594/2004, 2004-06-02. **Legislação Farmacêutica Compilada**. 129:2004) 3441–5.
4. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Locetar EF 50 mg/ml verniz para as unhas medicamentoso** [Consult. 6 fev. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
5. INFARMED - **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia - Amorolfina** [Consult. 6 fev. 2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/79990/3_Amorolfina_2015_02_18.pdf/e2ba8dd5-cfff-4cbb-9cef-9624855fdd4d
6. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Vibrocil Anti-Alergias 50 microgramas/dose suspensão para pulverização nasal** [Consult. 6 abr. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
7. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Rennie Digestif 680 mg + 80 mg comprimidos para mastigar** [Consult. 20 abr. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
8. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: ZABAK 0,25 mg/ml, colírio, solução** [Consult. 6 abr. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
9. INFARMED - **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia - Cetotifeno** [Consult. 6 abr. 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Cetotifeno.pdf/18599217-f944-442c-8d64-dee773093bb7>
10. INFARMED - **Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia - Hidrocortisona** [Consult. 5 mai. 2022]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/documents/15786/79990/5_Hidrocortisona_2015_02_18.pdf/0d10648a-8e6c-4922-b0ec-9252c6069fab
11. INFARMED - **Resumo das Características do Medicamento: Zovirax Duo 50 mg/g e 10 mg/g creme** [Consult. 5 mai. 2022]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>

Anexos

Anexo I - Ficha de preparação do manipulado

FARMÁCIA S. JOSÉ

Ficha de Preparação do Manipulado
Sol. Ác.Bórico/Resorcina/Fenol/Fucsina

Cliente:
 Forma Farmacêutica: SOLUÇÃO
 Data de Preparação: 29/04/2022 Prazo Validade : 01/06/2022
 Nº Lote : 28.IV.22 Registo Copiador : 2.722
 Condições de Conservação : Em frasco bem fechado e à temperatura ambiente.
 Posologia:
 Qtd. Total Medicamento : 1 X 50,00 g
 Director Técnico : Dr. Paulo Monteiro
 Operador : Dra. Marta Abreu
 Médico:

Honorários:	5,11 €	Valor Net :	26,03 €	Valor PVP 27,59 €
Factor Multiplicativo:	3,00	Valor IVA :	1,56 €	
		Valor Total:	27,59 €	

Matérias Primas	Usar	Nº Lote	Origem	Qtd. Usada	Unid	Preço Aq. s/ IVA	Factor Multiplic.	Preço Mat.prima
Glicerina (Glicerol)		20281	Laboratórios GS	2,50	ml	0,01 €	2,20	0,08 €
Ácido Bórico		200259-O-	Acofarma	0,50	g	0,02 €	2,50	0,02 €
Resorcina (Resorcinol)		201428-J-	Acofarma	5,00	g	0,13 €	2,20	1,39 €
Ácido Fénico (Fenol)		170990-n-	Acofarma	2,00	g	0,06 €	2,20	0,26 €
Fucsina Básica		1788037	Panreac	0,25	g	2,33 €	2,50	1,45 €
Água Purificada		0001.2020	J. M. Vaz Pereira	39,75	g	0,01 €	1,90	0,76 €
Subtotal								3,96 €

Preparação

Verificar o estado de limpeza e conservação do material e laboratório.
 Pesar o ácido bórico, resorcina, fenol, fucsina e pulverizá-los separadamente.
 Pesar a glicerina e juntar a resorcina, dissolvendo.
 Juntar a água e dissolver os restantes constituintes.
 Fechar e rotular.
 Limpar e arrumar o laboratório.

Embalagem	Tipo	Nº Lote	Fornecedor	Capac	Qtd	Preço	Fact. Mult.	Valor Net
Frasco de Vidro 60 mL	EMBAL	108168	Guinama	60 mL	1,00	0,61 €	1,20	0,73 €
Subtot								0,73 €

Ensaio	Especificação	Conforme	Utilizador	Assinatura
Cor	Rosa	<input checked="" type="checkbox"/>		
Odor	Inodoro	<input checked="" type="checkbox"/>		
Aspecto	Homogéneo	<input checked="" type="checkbox"/>		
Quantidade	50 mL +/- 5%	<input type="checkbox"/>		

29/4/2022
 (Data)

Anexo II - Procedimento a seguir na preparação de manipulados

**PREPARAÇÃO DE MANIPULADOS
PROCEDIMENTO A SEGUIR**

1. Verificar o estado de limpeza e conservação do material e laboratório.
2. Proceder à preparação do medicamento manipulado segundo as Boas Práticas de Farmácia.
3. Dar baixa das matérias-primas utilizadas nas respectivas fichas de movimento de produtos.
4. Registrar o Nº do Lote do medicamento na folha de registo.
5. Preencher a Ficha de Preparação.
6. Rotular o medicamento. O Rótulo deve conter obrigatoriamente:
 - ✚ Identificação da Farmácia
 - ✚ Identificação do Director-Técnico
 - ✚ Endereço e telefone da Farmácia
 - ✚ Identificação do Doente
 - ✚ Denominação do medicamento
 - ✚ Teor em substâncias activas
 - ✚ Quantidade dispensada
 - ✚ Data da preparação
 - ✚ Prazo de utilização
 - ✚ Nº do Lote
7. Deixar o laboratório limpo e arrumado.

**A REALIZAÇÃO CRITERIOSA DOS MANIPULADOS É FUNDAMENTAL
PARA O BOM FUNCIONAMENTO DO LABORATÓRIO! OBRIGADA!**

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e
Universitário de Coimbra



Lista de Abreviaturas

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

GAL – Gestão, Aprovisionamento e Logística

HG – Hospital Geral

HUC – Hospitais da Universidade de Coimbra

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

SGICM – Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento

SWOT – *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*

UCA – Unidade de Cirurgia Ambulatória

UMIV – Unidade de Misturas Intravenosas

UPC – Unidade de Preparação de Citotóxicos

Introdução

A unidade curricular “Estágio Curricular” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) pressupõe a possibilidade de aplicar na prática as aprendizagens adquiridas ao longo dos 5 anos de curso de modo a consolidar conhecimentos. Neste sentido tive a oportunidade de realizar dois meses do meu estágio em Farmácia Hospitalar sob orientação da Doutora Marília Rocha. Este foi realizado nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC), que é um centro hospitalar central e universitário que é composto por vários hospitais: Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), Hospital Geral (HG), Hospital Pediátrico de Coimbra, Hospital Sobral Cid e Maternidades Bissaya Barreto e Dr. Daniel de Matos.

No que diz respeito à Farmácia Hospitalar esta designa-se como “o conjunto de atividades farmacêuticas exercidas em organismos hospitalares”, sendo estas exercidas através dos serviços farmacêuticos ¹. Estas atividades incluem a seleção, aquisição, aprovisionamento, armazenamento, distribuição, verificação e produção de medicamentos, bem como, a participação em comissões técnicas e em ensaios clínicos, a colaboração na elaboração de protocolos terapêuticos, a prestação de Cuidados Farmacêuticos e informação sobre os medicamentos ².

Os serviços farmacêuticos encontram-se divididos em vários setores: Auditoria interna, Gestão, Aprovisionamento e Logística (GAL), Ensaios Clínicos, Cuidados Farmacêuticos e Farmacotecnia. Esta última encontra-se dividida em diferentes unidades, a radiofarmácia, a Unidade de Preparação de Citotóxicos (UPC), a Unidade de Misturas Intravenosas (UMIV), a Unidade de preparação de não estéreis e Reembalagem.

O meu estágio foi repartido entre o setor da Distribuição do Polo HG e a Farmacotecnia dos HUC, passando uma semana em cada uma das suas unidades. Deste modo, o presente relatório segue uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) no sentido de avaliar o estágio findo.

Análise SWOT

Uma análise SWOT é referente a dois níveis de abordagem, a nível externo aonde reflete sobre as oportunidades (*Opportunities*) e as ameaças (*Threats*) encontradas durante o estágio, e a nível interno analisando os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weaknesses*) do estágio realizado em Farmácia Hospitalar (**Figura 2**).

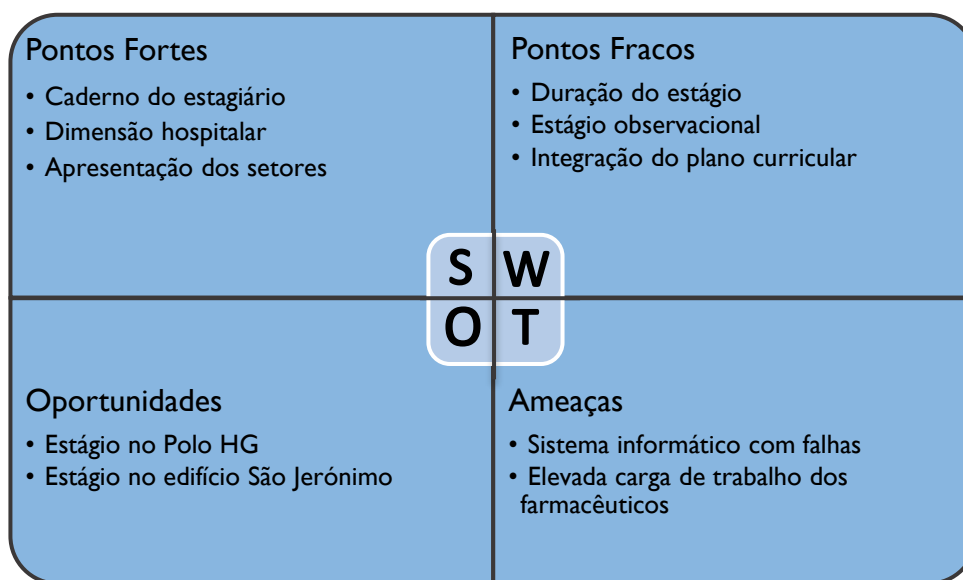


Figura 2: Esquema da análise SWOT referente ao estágio nos serviços farmacêuticos do CHUC.

I. Pontos Fortes

I.1. Caderno do estagiário

No início do estágio, foi-nos disponibilizado um caderno de estagiário intitulado “Caderno de práticas tuteladas para estágio a realizar no CHUC” que continha várias tabelas com atividades a desenvolver em cada setor. Este caderno foi muito útil no sentido em que me possibilitou saber quais os pontos fulcrais a apreender em cada setor, de modo a orientar melhor o estágio. Por outro lado, o caderno incluía também atividades sobre as várias áreas dos serviços farmacêuticos que me permitiram consolidar a aprendizagem, como por exemplo os medicamentos cedidos na distribuição ou os manipulados preparados em cada setor da farmacotecnia (Anexo I).

1.2. Dimensão hospitalar

O CHUC sendo um centro hospitalar central apresenta muitas valências e atende variados grupos de pessoas e patologias, isto permitiu-me ter um maior contacto com uma elevada diversidade de fármacos. Devido às dimensões, à quantidade de doentes atendidos e à elevada variedade de serviços hospitalares presentes, também o serviço farmacêutico apresenta uma maior diversidade de setores, como o UPC, que não teria oportunidade de ver num centro hospitalar mais pequeno.

1.3. Apresentação dos setores

Na primeira semana de estágio foram feitas apresentações por parte dos farmacêuticos dos vários setores, Gestão e Aprovisionamento, Farmacotecnia e Ensaio clínicos, que deram a conhecer o trabalho aí desenvolvido por parte do farmacêutico. Isto possibilitou-me conhecer várias áreas de atuação do farmacêutico hospitalar e como funciona cada setor dos serviços farmacêuticos apesar de não ter tido oportunidade de passar em todos.

2. Pontos Fracos

2.1. Duração do estágio

A duração do estágio em Farmácia Hospitalar é muito reduzido, sendo apenas de 280h, sendo estas divididas por diversos setores. Tendo em conta a quantidade de diferentes áreas que compõem os Serviços Farmacêuticos Hospitalares este tempo mostrou ser insuficiente para uma completa aprendizagem de cada setor.

O meu estágio foi dividido em quatro semanas no Polo HG dos CHUC que neste momento é uma extensão das atividades desenvolvidas pelo GAL e Cuidados Farmacêuticos, apesar de, devido à pandemia de COVID-19 ter deixado de ser realizada neste a cedência de medicamentos de ambulatório, duas semanas no edifício São Jerónimo aonde estive na UPC e ambulatório, uma semana na UMIV e outra na radiofarmácia. Durante o tempo que estive em cada setor só me foi possível apreender de forma generalizada o modo de funcionamento e a atuação farmacêutica. Acredito que um estágio mais longo permitiria uma maior e melhor assimilação de conhecimentos.

2.2. Estágio observacional

Ao longo do meu estágio todos os tutores com quem estive disponibilizaram-se sempre a explicar-me detalhadamente as tarefas executadas e a esclarecer as minhas questões. No entanto, devido à elevada responsabilidade das funções exercidas e também como referi anteriormente, ao pouco tempo que passei em cada um dos setores, não me foi permitido realizar muita atividade prática de forma mais autónoma, que seria essencial para a consolidação da aprendizagem. Apesar de tudo, a maioria dos farmacêuticos que me orientaram tentaram dar-me algumas pequenas tarefas, que os ajudasse de alguma forma.

2.3. Integração do plano curricular

O plano curricular do MIFC apesar de ser bastante abrangente não se encontra muito direcionado para a Farmácia Hospitalar. Ainda que, existe uma unidade curricular somente sobre esta área, esta é nos apresentada de forma muito generalizada e no estágio senti falta de alguma informação prévia que poderia ser transmitida durante os cinco anos de estudo na faculdade, como o conhecimento de fármacos de uso exclusivo hospitalar.

Também durante o tempo do meu estágio que passei na UPC e no ambulatório do São Jerónimo senti uma especial dificuldade de assimilação daquilo que me ia sendo transmitido, em parte porque me deparei com muitos fármacos que não conhecia, não sabia as suas indicações nem os seus mecanismos de ação, por outro lado, não tinha qualquer conhecimento sobre os protocolos existentes na área da oncologia. Considero que o currículo do MIFC não abrange muito a área oncológica principalmente do ponto de vista do farmacêutico hospitalar.

3. Oportunidades

3.1. Estágio no Polo HG

Durante o mês de maio tive a oportunidade de estagiar no serviço de farmácia hospitalar do Polo HG. Nesta extensão foi aonde tive uma melhor integração na equipa e aonde pude participar mais ativamente nas tarefas desenvolvidas. As farmacêuticas mostraram-se sempre disponíveis em responder às minhas questões e depositaram em mim confiança e responsabilidade para a realização de determinadas funções. Tive a oportunidade de conhecer um setor que só existe neste hospital, a Unidade de Cirurgia Ambulatória (UCA), que diariamente realiza cirurgias de diversas áreas como a Oftalmologia, Ortopedia e Ginecologia,

e para a qual a farmácia faz a única cedência de ambulatório pós-cirurgia realizada neste hospital.

Enquanto estive no HG tive a oportunidade de ceder medicamentos sujeitos a legislação especial (estupefacientes e hemoderivados) ³; ⁴ para os serviços hospitalares, podendo também acompanhar a farmacêutica na reposição de *stocks* do Pyxis[®] do Bloco Operatório, da UCA e da Urgência. Quase no término do meu estágio neste setor foi-me permitido validar as prescrições e preparar a medicação cedida na UCA, para a qual existe legislação específica dos medicamentos que podem ser cedidos, tendo estes de pertencer aos seguintes grupos farmacológicos: analgésicos com exceção dos estupefacientes e psicotrópicos, anti-inflamatórios não esteroides, antieméticos, protetores da mucosa gástrica e inibidores da bomba de prótons ⁵.

Ainda no decorrer da minha passagem pelo HG pude participar na elaboração de uma justificação clínica para a utilização de medicamentos extra-formulário.

3.2. Estágio no edifício São Jerónimo

Durante duas semanas o meu estágio foi passado no edifício São Jerónimo, aonde são realizados os tratamentos oncológicos. Na primeira semana, estive no ambulatório no qual tive oportunidade de observar como é efetuada a cedência de medicamentos neste contexto patológico. Quando o doente ia iniciar a medicação, o farmacêutico explicava a posologia e os cuidados nutricionais que deveria ter com a toma da respetiva medicação, tentando perceber se o doente já efetuava alguma medicação anterior e explicando-lhe quais os possíveis efeitos da sua interação com a nova medicação.

Na segunda semana, tive a possibilidade de estar na UPC onde estive a acompanhar o farmacêutico nos vários pontos de atuação, desde a validação da prescrição, verificação das matérias-primas para entrada na câmara e libertação de lote após a manipulação, aonde pude também observar os técnicos a preparar os manipulados nas câmaras de fluxo laminar vertical.

4. Ameaças

4.1. Sistema informático com falhas

No CHUC o sistema informático utilizado pelo farmacêutico na realização das suas funções, como a validação de prescrições médicas, a cedência de medicamentos no

ambulatório e liberação de manipulados preparados nas câmaras de fluxo laminar é o SGICM (Sistema de Gestão Integrada do Circuito do Medicamento). Este sistema mostrou-se muitas vezes lento no processamento ou bloqueava, o que atrasava o serviço do farmacêutico nas suas tarefas, e que implicava também uma menor disponibilidade para explicar aos estagiários os procedimentos desenvolvidos.

4.2. Elevada carga de trabalho dos farmacêuticos

Em todas as unidades em que estive os farmacêuticos queixaram-se da falta de recursos humanos e que estavam sobrecarregados de trabalho o que foi algumas vezes um entrave ao meu estágio. Por várias vezes pediram-me desculpas por não poderem explicar com cuidado o que estavam a realizar devido à elevada carga de tarefas que era necessária resolver em pouco tempo, como por exemplo na UPC, por causa da excessiva quantidade de prescrições e dos poucos farmacêuticos a validá-las que acabavam por ter de o executar mais depressa não tendo tanta oportunidade de me esclarecer o processo em todas as prescrições. Também no tempo que estive no HG não foi possível à farmacêutica realizar algumas tarefas como visitas aos serviços clínicos ou a revisão de *stocks* nas enfermarias por estar sozinha, impossibilitando que eu pudesse participar com ela nessas atividades.

Considerações Finais

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar permitiu conhecer as diversas funções realizadas pelo farmacêutico a nível hospitalar, desde a aquisição dos medicamentos, validação de prescrições até à sua distribuição, demonstrando como este é um elemento essencial no circuito do medicamento, para o funcionamento do hospital.

Apesar de acreditar que o estágio num período mais prolongado seria mais vantajoso, este foi fundamental na medida em que permitiu a consolidação de conhecimentos teóricos adquiridos através do plano de estudos do MICF e a aquisição de novos, como o conhecimento de fármacos de uso exclusivo hospitalar. Neste estágio pude contactar com uma vertente diferente da profissão farmacêutica, alargando os meus horizontes das possíveis saídas profissionais.

Destaco a possibilidade de realização de estágio em dois polos diferentes (HUC e HG), o que me permitiu contactar com realidades distintas da intervenção farmacêutica a nível hospitalar, saliento também a minha passagem pelo ambulatório do São Jerónimo que me permitiu um contacto mais direto com os doentes, explicitando a mais-valia da função de esclarecimento de dúvidas dos doentes por parte de um farmacêutico.

Em síntese, creio que este estágio foi uma experiência académica muito enriquecedora e crucial para a minha vida profissional, visto que me proporcionou a oportunidade de conviver com uma realidade diferente da Farmácia Comunitária.

Bibliografia

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962. **Diário da República**. 1962).
2. BROU, Maria Helena Lamas *et al.* - **Manual da Farmácia Hospitalar** [Consult. 2 jul. 2022]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c>.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro. **Diário da República**. I:I (2000) 1–4.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. **Diário da República**. 1998) 1–12.
5. MINISTÉRIO DA SAÚDE - Decreto-Lei n.º 13/2009, de 12 de janeiro. **Diário da República**. 2009) 5.

Anexos

Anexo I - Tabelas do caderno de estagiário

Avaliação de Distribuição de medicamentos

Medicamento	Carboximaltose férrica (1)	Dupilumab (2)																		
Grupo farmacoterapêutico	4.1.1 - Compostos de ferro	16.3 - Imunomoduladores																		
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	Solução injetável ou para perfusão. Solução aquosa castanho-escura, não transparente. Prazo de validade para o medicamento na embalagem de venda: 3 anos. Prazo de validade após a abertura do recipiente: De um ponto de vista microbiológico, as formulações para administração parentérica devem ser utilizadas imediatamente. Prazo de validade após diluição com uma solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V: De um ponto de vista microbiológico, as formulações para administração parentérica devem ser utilizadas imediatamente após a diluição com uma solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Não conservar acima de 30°C. Não congelar.	Solução estéril transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido, isenta de partículas visíveis, com um pH aproximado de 5,9. Prazo de validade para o medicamento na embalagem de venda: 3 anos. Se necessário, as seringas pré-cheias ou canetas pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 25°C durante um máximo de 14 dias. Não conservar acima de 25°C. Se a embalagem tiver de ser removida permanentemente do frigorífico, a data da remoção pode ser registada na embalagem exterior. Após remoção do frigorífico, dupilumab tem de ser utilizado no prazo de 14 dias ou eliminado. Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.																		
Indicações aprovadas	O Ferinject está indicado no tratamento da deficiência em ferro quando as formulações orais de ferro não são eficazes ou não podem ser utilizadas. O diagnóstico de deficiência em ferro deve ser baseado em análises clínicas.	Dermatite atópica Adultos e adolescentes: Dupixent é indicado para o tratamento de dermatite atópica moderada a grave em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos que são candidatos a terapêutica sistémica. Crianças dos 6 aos 11 anos de idade: Dupixent é indicado para o tratamento de dermatite atópica grave em crianças dos 6 aos 11 anos de idade que são candidatos a terapêutica sistémica. Asma Adultos e adolescentes: Dupixent é indicado em adultos e adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou fração exalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada que são inadequadamente controlados apesar das doses elevadas de corticosteróides inalados (ICS) associados a outro medicamento para tratamento de manutenção. Crianças dos 6 aos 11 anos de idade: Dupixent é indicado em crianças dos 6 aos 11 anos de idade como tratamento complementar de manutenção para asma grave com inflamação tipo 2 caracterizada por eosinófilos elevados no sangue e/ou fração exalada de óxido nítrico (FeNO) aumentada que são inadequadamente controlados com doses médias a elevadas de corticosteróides inalados (ICS) associados a outro medicamento para tratamento de manutenção. Rinossinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP) Dupixent é indicado como terapia complementar com corticosteróides intranasais para o tratamento de adultos com CRSwNP grave, para quem a terapia com corticosteróides sistémicos e/ou cirurgia não fornece controlo adequado da doença.																		
Pauta posológica	A posologia de Ferinject segue uma abordagem gradual: [1] determinação da necessidade individual de ferro, [2] cálculo e administração da(s) dose(s) de ferro e [3] avaliações após a reposição de ferro. Estes passos estão descritos a seguir: Passo 1: Determinação da necessidade de ferro A necessidade individual de ferro para reposição, utilizando Ferinject, é determinada com base no peso corporal e no nível de hemoglobina (Hb) do doente. Consulte a Tabela 1 para determinar a necessidade de ferro: Passo 2: Cálculo e administração da(s) dose(s) individual(ais) máxima(s) de ferro Com base na necessidade de ferro acima determinada, deve(m) ser administrada(s) a(s) dose(s) apropriada(s) de Ferinject, tendo em consideração o seguinte: Uma administração única de Ferinject não deve exceder: 15 mg ferro/kg peso corporal (para administração por injeção intravenosa) ou 20 mg ferro/kg peso corporal (para administração por perfusão intravenosa) 1000 mg de ferro (20 ml Ferinject) A dose cumulativa máxima recomendada de Ferinject é de 1000 mg de ferro (20 ml Ferinject) por semana.	Dermatite atópica Adultos: A dose recomendada de dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administrados em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea. Tabela 1: Dose de dupilumab para administração subcutânea em doentes adolescentes dos 12 aos 17 anos de idade com dermatite atópica <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso corporal do doente</th> <th>Dose inicial</th> <th>Doses subsequentes (em semanas alternadas)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>menos de 60 kg</td> <td>400 mg (duas injeções de 200 mg)</td> <td>200 mg</td> </tr> <tr> <td>60 kg ou mais</td> <td>600 mg (duas injeções de 300 mg)</td> <td>300 mg</td> </tr> </tbody> </table> Tabela 2: Dose de dupilumab para administração subcutânea em crianças dos 6 aos 11 anos de idade com dermatite atópica <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso corporal do doente</th> <th>Dose inicial</th> <th>Doses subsequentes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>de 15 kg a menos de 60 kg</td> <td>300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguida de 300 mg no Dia 15</td> <td>300 mg a cada 4 semanas (Q4W)* começando 4 semanas após a dose do Dia 15</td> </tr> <tr> <td>60 kg ou mais</td> <td>600 mg (duas injeções de 300 mg)</td> <td>300 mg em semanas alternadas (Q2W)</td> </tr> </tbody> </table> <small>*A dose pode ser aumentada para 200 mg Q2W em doentes com peso corporal de 15 kg a menos de 60 kg com base na avaliação do médico.</small> Asma Adultos e adolescentes: A dose recomendada de dupilumab para adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 12 anos) é: • Em doentes com asma grave e terapêutica oral com corticosteróides ou doentes com asma grave e dermatite atópica comórbida de moderada a	Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes (em semanas alternadas)	menos de 60 kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg	60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg	Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes	de 15 kg a menos de 60 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguida de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas (Q4W)* começando 4 semanas após a dose do Dia 15	60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas (Q2W)
Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes (em semanas alternadas)																		
menos de 60 kg	400 mg (duas injeções de 200 mg)	200 mg																		
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg																		
Peso corporal do doente	Dose inicial	Doses subsequentes																		
de 15 kg a menos de 60 kg	300 mg (uma injeção de 300 mg) no Dia 1, seguida de 300 mg no Dia 15	300 mg a cada 4 semanas (Q4W)* começando 4 semanas após a dose do Dia 15																		
60 kg ou mais	600 mg (duas injeções de 300 mg)	300 mg em semanas alternadas (Q2W)																		

	<p>Passo 3: Avaliações após a reposição de ferro A reavaliação deve ser efetuada pelo médico com base na condição individual do doente. O nível de Hb deve ser reavaliado até 4 semanas após a última administração de Ferinject, de modo a reservar tempo suficiente para a eritropoiese e a utilização de ferro. Caso o doente necessite de uma nova reposição de ferro, a necessidade de ferro deve ser novamente calculada utilizando a Tabela 1 anterior.</p>	<p>grave ou em adultos com rinosinusite crónica com polipose nasal comórbida grave, uma dose inicial de 600 mg (duas injeções de 300 mg), seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.</p> <p>• Para todos os outros doentes, uma dose inicial de 400 mg (duas injeções de 200 mg), seguida de 200 mg administradas em semanas alternadas sob a forma de injeção subcutânea.</p> <p>Tabela 3: Dose de dupilumab para administração subcutânea em crianças dos 6 aos 11 anos com asma</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Peso corporal</th> <th>Doses iniciais e subsequentes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>de 15 kg a menos de 30 kg</td> <td>100 mg em semanas alternadas (Q2W) ou 300 mg a cada quatro semanas (Q4W)</td> </tr> <tr> <td>de 30 kg a menos de 60 kg</td> <td>200 mg em semanas alternadas (Q2W) ou 300 mg a cada quatro semanas (Q4W)</td> </tr> <tr> <td>60 kg ou mais</td> <td>200 mg em semanas alternadas (Q2W)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Rinosinusite crónica com polipose nasal (CRSwNP) A dose recomendada de dupilumab para doentes adultos é uma dose inicial de 300 mg seguida de 300 mg administradas em semanas alternadas. O dupilumab destina-se a tratamento de longo prazo. Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não apresentem resposta após 24 semanas de tratamento para a CRSwNP. Alguns doentes com resposta parcial inicial podem melhorar posteriormente com o tratamento continuado além das 24 semanas.</p>	Peso corporal	Doses iniciais e subsequentes	de 15 kg a menos de 30 kg	100 mg em semanas alternadas (Q2W) ou 300 mg a cada quatro semanas (Q4W)	de 30 kg a menos de 60 kg	200 mg em semanas alternadas (Q2W) ou 300 mg a cada quatro semanas (Q4W)	60 kg ou mais	200 mg em semanas alternadas (Q2W)																				
Peso corporal	Doses iniciais e subsequentes																													
de 15 kg a menos de 30 kg	100 mg em semanas alternadas (Q2W) ou 300 mg a cada quatro semanas (Q4W)																													
de 30 kg a menos de 60 kg	200 mg em semanas alternadas (Q2W) ou 300 mg a cada quatro semanas (Q4W)																													
60 kg ou mais	200 mg em semanas alternadas (Q2W)																													
Condições especiais de monitorização do seu uso	<p>Monitorize cuidadosamente o aparecimento de possíveis sinais e sintomas de reações de hipersensibilidade nos doentes durante e após cada administração de Ferinject. Ferinject deve ser administrado apenas quando estão imediatamente disponíveis técnicos formados em avaliação e tratamento de reações anafiláticas, em instalações que seja assegurado todo o suporte para reanimação. O doente deve ser observado para identificar possíveis efeitos adversos durante pelo menos 30 minutos após cada injeção de Ferinject. Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.</p>	<p>Este medicamento está sujeito a monitorização adicional.</p>																												
Reações adversas mais frequentes	<p>Náuseas, cefaleia, tonturas, hipertensão e hipofosfatemia, reações no local da injeção</p>	<p>Conjuntivite, herpes labial, eosinofilia, artralgia, reações no local da injeção</p>																												
Interações mais frequentes	<p>A absorção de ferro por via oral é reduzida quando administrado concomitantemente com formulações parentéricas de ferro. Portanto, se necessário, a terapêutica com ferro oral não deve ser iniciada durante pelo menos 5 dias após a última injeção de Ferinject.</p>	<p>Não é esperado um efeito de dupilumab na farmacocinética de medicamentos co-administrados. Com base na análise populacional, os medicamentos mais comuns administrados não tiveram efeito sobre a farmacocinética do dupilumab nos doentes com asma moderada a grave.</p>																												
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde	<p>Ferinject pode ser administrado por injeção intravenosa utilizando a solução não diluída. A dose única máxima é de 15 mg ferro/kg peso corporal, mas não deve exceder os 1000 mg de ferro. As taxas de administração são como apresentadas na Tabela 2: Ferinject pode ser administrado por perfusão intravenosa,</p> <p>Tabela 2: Taxas de administração para injeção intravenosa de Ferinject</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Volume de Ferinject necessário</th> <th>Dose de ferro equivalente</th> <th>Taxa de administração / Tempo mínimo de administração</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 a 4 ml</td> <td>100 a 200 mg</td> <td>Nenhum tempo mínimo prescrito</td> </tr> <tr> <td>>4 a 10 ml</td> <td>>200 a 500 mg</td> <td>100 mg ferro / min</td> </tr> <tr> <td>>10 a 20 ml</td> <td>>500 a 1000 mg</td> <td>15 minutos</td> </tr> </tbody> </table> <p>tendo de ser, nesse caso, diluído. A dose única máxima é de 20 mg ferro/kg peso corporal, mas não deve exceder os 1000 mg de ferro. Para perfusão, Ferinject deve ser diluído somente numa solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V como se apresenta na Tabela 3. Nota: por razões de estabilidade, Ferinject não deve ser diluído para concentrações inferiores a 2 mg ferro/ml (não incluindo o volume da solução de carboximaltose férrica).</p> <p>Tabela 3: Plano de diluição de Ferinject para perfusão intravenosa</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Volume de Ferinject necessário</th> <th>Dose de ferro equivalente</th> <th>Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V</th> <th>Tempo mínimo de administração</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2 a 4 ml</td> <td>100 a 200 mg</td> <td>50 ml</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>>4 a 10 ml</td> <td>>200 a 500 mg</td> <td>100 ml</td> <td>6 minutos</td> </tr> <tr> <td>>10 a 20 ml</td> <td>>500 a 1000 mg</td> <td>250 ml</td> <td>15 minutos</td> </tr> </tbody> </table>	Volume de Ferinject necessário	Dose de ferro equivalente	Taxa de administração / Tempo mínimo de administração	2 a 4 ml	100 a 200 mg	Nenhum tempo mínimo prescrito	>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg ferro / min	>10 a 20 ml	>500 a 1000 mg	15 minutos	Volume de Ferinject necessário	Dose de ferro equivalente	Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V	Tempo mínimo de administração	2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-	>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos	>10 a 20 ml	>500 a 1000 mg	250 ml	15 minutos	<p>Dupilumab é administrado por injeção subcutânea na coxa ou no abdómen, excetuando na área de 5 cm à volta do umbigo. Se for outra pessoa a administrar a injeção, também pode ser utilizada a região superior do braço. Recomenda-se que vá alternando o local de injeção. Dupilumab não deve ser injetado em pele sensível ao toque, lesionada ou que tenha equimoses ou cicatrizes.</p> <p>Instruções de utilização: Verifique se o líquido está claro e incolor a amarelo pálido. Não utilize a caneta pré-cheia se o líquido estiver descorado ou turvo ou se tiver flocos ou partículas. Pouse a caneta pré-cheia numa superfície plana e deixe-a atingir naturalmente a temperatura ambiente (menos de 25 °C) durante, pelo menos, 45 minutos. Selecione o local de injeção. Limpe o local de injeção com um toalhete com álcool. Pressione a caneta pré-cheia firmemente contra a sua pele. Haverá um “clique” quando a injeção começar. Depois de ter completado a sua injeção, puxe para cima para remover a caneta pré-cheia da pele e elimine imediatamente.</p>
Volume de Ferinject necessário	Dose de ferro equivalente	Taxa de administração / Tempo mínimo de administração																												
2 a 4 ml	100 a 200 mg	Nenhum tempo mínimo prescrito																												
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 mg ferro / min																												
>10 a 20 ml	>500 a 1000 mg	15 minutos																												
Volume de Ferinject necessário	Dose de ferro equivalente	Quantidade máxima de solução estéril de cloreto de sódio a 0,9% m/V	Tempo mínimo de administração																											
2 a 4 ml	100 a 200 mg	50 ml	-																											
>4 a 10 ml	>200 a 500 mg	100 ml	6 minutos																											
>10 a 20 ml	>500 a 1000 mg	250 ml	15 minutos																											
Tipo de distribuição a que está sujeito	<p>Hospital de dia / Internamento</p>	<p>Ambulatório / Hospital de dia</p>																												

Avaliação da Preparação de medicamentos Magistrais /Oficinais

Preparações magistrais:

Fármaco	Forma farmacêutica	Indicação	Componentes	Lote	Conservação e Validade	Técnica de controlo	Nº de Unidades preparadas e tempo gasto
Captopril 1mg/ml Frasco 50 ml	Suspensão oral	Hipertensão Insuficiência cardíaca	Captopril, veículo para suspensões orais	22/22	Conservar no frigorífico (2-8°C) 14 dias	Caraterísticas organoléticas Homogeneidade da preparação	2 / 15 min
Citrato de sódio 77mg/ml Frasco 100 ml	Solução oral	Profilaxia de complicações resultantes da aspiração do vómito na grávida com estômago cheio, que vai ser submetida a cesariana	Citrato de sódio dihidratado, água para preparação de injetáveis	12/22	Conservar no frigorífico (2-8°C) 14 dias	Caraterísticas organoléticas Homogeneidade da preparação	1/ 10 min

Preparações UMIV:

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Infliximab (3)	Perfusão IV lenta de 2 horas, toma única de acordo com o protocolo de cada indicação terapêutica	Artrite reumatóide, Doença de Crohn em adultos e pediátrica, colite ulcerosa, espondilite anquilosante, artrite psoriática, psoríase	Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico homem- murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNF α , mas não à linfotóxina α (TNF β).	Infliximab 100 mg Pó, água para preparação de injetáveis, cloreto de sódio 9 mg/ml	----	Características organoléticas: solução incolor a amarelo claro e opalescente	24 horas a 2- 8°C
Anfotericina B lipossómica (4)	300 mg Perfusão IV durante 30-60 min	Tratamento de micoses sistémicas graves, tratamento empírico de micoses em doentes com febre e neutropenia grave, em resultado de patologias hematológicas malignas ou devido à administração de fármacos citotóxicos ou imunossuppressores, terapêutica primária da leishmaniose visceral em doentes imunocompetentes quer sejam crianças ou adultos	A anfotericina B é um antibiótico antifúngico polieno, macrocíclico produzido pelo <i>Streptomyces</i> <i>nodosus</i> . Os lipossomas são vesículas esféricas fechadas constituídas por diversas substâncias anfífilicas tais como os fosfolípidos. Os fosfolípidos organizam-se numa membrana em bicamada na presença de soluções aquosas. A metade lipofílica da anfotericina B permite que o fármaco se integre dentro da bicamada lipídica dos lipossomas. A anfotericina B é um agente fungistático ou fungicida dependendo da concentração atingida nos fluidos orgânicos e da suscetibilidade do próprio fungo. Pensa-se que o fármaco atua por ligação aos esteróis presentes na membrana celular do fungo, com consequente alteração das suas características de permeabilidade, permitindo deste modo a perda para o exterior de pequenas moléculas.	Anfotericina B lipossómica, água para preparação de injetáveis, glucose 50 mg/ml	----	Características organoléticas: aspecto e cor: não usar o medicamento se houver qualquer evidência de precipitação ou de partículas estranhas	24 horas a 2- 8°C

Preparações UPC:

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Azacitidina (5)	75mg/m ² Durante 7 dias seguidos em ciclos de 28 dias Subcutâneo (SC)	Síndromes mielodisplá sicas, leucemia mielomonoc ítica crónica, leucemia mieloide aguda	Pensa-se que a azacitidina exerce os seus efeitos antineoplásicos através de mecanismos múltiplos incluindo citotoxicidade a nível das células hematopoiéticas anormais na medula óssea e por hipometilação do ADN. Os efeitos citotóxicos da azacitidina podem ser causados por mecanismos múltiplos, incluindo inibição do ADN, ARN e síntese proteica, incorporação no ARN e ADN e por ativação das vias de lesão do ADN. As células não proliferativas são relativamente insensíveis à azacitidina. A incorporação da azacitidina no ADN resulta na inativação das metiltransferases do ADN causando a hipometilação do ADN. A hipometilação do ADN de genes metilados de forma aberrante envolvidos nas vias normais de regulação, diferenciação e morte do ciclo celular pode resultar na reexpressão de genes e no restabelecimento das funções supressoras tumorais em células cancerosas	Reconstituir com 4 mL de água para preparação de injetáveis	H2201 66	Características organoléticas	Estabilidade de 22h quando reconstituído com água refrigerada e conservada a 2-8°C + 1h à temperatura ambiente
Trabectedina (6)	1,5mg/m ² 3 em 3 semanas IV	Sarcoma avançado dos tecidos moles	A trabectedina liga-se ao sulco menor do ácido desoxirribonucleico (ADN), curvando a hélice para o sulco maior. Esta ligação ao ADN desencadeia uma cascata de acontecimentos que afetam diversos fatores de transcrição, proteínas de ligação ao ADN e vias de reparação do ADN, resultando numa perturbação do ciclo celular.	Reconstituir com 20 mL de água para preparação de injetáveis e depois diluir em 1000 mL de NaCl	22038	Características organoléticas	Estabilidade após dilução de 24h à temperatura ambiente

Preparações Radiofarmácia:

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
^{99m} Tc –tetrofosmina (Myoview) (7)	2 injeções IV com 44 mCi	Cintigrafia de perfusão do miocárdio em esforço/stress e em repouso	Myoview é reconstituído com Solução Injetável de Pertecnetato de sódio (99m Tc)	15778599	Cromatografia em camada fina	12 horas a 2-8°C
^{99m} Tc –mebrofenina (Bromo Biliaron)	1 injeção IV com 4-8 mCi	Cintigrafia hepatobiliar	Bromo Biliaron é reconstituído com Solução Injetável de Pertecnetato de sódio (99m Tc)	210603	Cromatografia em camada fina	6 horas < 25°C

Referências Bibliográficas

1. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Ferinject 50 mg ferro/ml solução injetável ou para perfusão [Internet]. 2015 [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml>
2. Agência Europeia de Medicamentos. Resumo das Características do Medicamento: Dupixent 300 mg solução injetável em seringa pré-cheia [Internet]. 2017 [cited 2022 Jul 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_pt.pdf
3. Agência Europeia de Medicamentos. Resumo das Características do Medicamento: Remicade 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão [Internet]. 2009 [cited 2022 Jul 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf
4. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: Ambisome Lipossomal 50 mg pó para dispersão para perfusão [Internet]. 2020 [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>
5. Agência Europeia de Medicamentos. Resumo das Características do Medicamento: Vidaza 25 mg/ml pó para suspensão injetável [Internet]. 2013 [cited 2022 Jul 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vidaza-epar-product-information_pt.pdf
6. Agência Europeia de Medicamentos. Resumo das Características do Medicamento: Yondelis 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão [Internet]. 2012 [cited 2022 Jul 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yondelis-epar-product-information_pt.pdf
7. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento: MYOVIEW 230 microgramas Kit para preparação radiofarmacêutica [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 2]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml>

Anexo 2 - Caso Clínico

XXXXXXX | PU 99010841

1. **Data Nascimento:** 11/03/1935

2. **Serviço Internamento:** HG-S. CIRURGIA Entrada: 16/05/2022 Saída: 20/05/2022

3. **Diagnóstico:** Adenocarcinoma do angulo esplênico

4. **Sinais Vitais**

Sinais Vitais	Na admissão	Pós-operatório	Na alta
Tensão arterial	131 - 58	144 - 62	154 - 75
Temperatura corporal	36,6	35,9	36,5
Frequência cardíaca	62	83	72

5. **Exames Complementares**

Análises (17/3/2022): Hb-12.0, Ht-35.2, plaq-198, T Prot-11.9, inr-0.99, Aptt-25.1, Ur-16, Cr-0.75, Na-139, K-4.4, Hg glicada de 7.7

ECG (17/3/2022): RS, FC-61 bpm, BCRD, alt. inespecíficas repolarização VE

Ecocardiograma 2019: Raiz da aorta e aorta ascendente bem Cavidades cardíacas bem VE bem Falso tendão paraseptal Válvula aórtica de morfologia tricúspide, dibrosada com amplitude de abertura ligeiramente diminuída e gradiente transvalvular bde 26mmHg VM com calcificação do anel e fibrose de folhetos Restantes válvulas bem Sem shunts, pericárdio bem Sinais doppler de regurgitação tricúspide muito ligeira PSAP normal

Rx tórax (2022): não fez

TC tórax (1/3/2022): ausência de alterações parênquima pulmonar, ausência de derrame

ETT- boa função sist global, falso tendão paraseptal, est ao ligeira

Sem CI anestésica

6. **Tratamento médico**

Hemicolectomia esquerda laparoscópica

7. **Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO**

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
metRONIDAZOL 250 mg Comp	Comp	500mg	Oral	3 id	15 h - 18 h - 23 h	6	Toma no dia anterior à cirurgia
Neomicina 500 mg Comp	Comp	1000mg	Oral	3 id	15 h - 18 h - 23 h	6	Toma no dia anterior à cirurgia
CefOXITINA 1000 mg Pó sol inj Fr IV	Pó+so lv in	2000mg	I.V.	Toma Única	8 h	2	30 a 60 min antes cirurgia
metRONIDAZOL 5 mg/mL Sol inj Fr 100 mL IV	Sol. inj.	1000mg	I.V.	Toma Única	8 h	2	30 a 60 min antes cirurgia

Ondansetrom 8 mg/4 ml Sol inj Fr 4 ml IV	Sol. inj.	4 mg	I.V.	SOS2	SOS até 2 id	1	
Metamizol magnésico 2000 mg/5 ml Sol inj Fr 5 ml IM IV	Sol. inj.	2g	I.V.	3 id	1 h - 9 h - 17 h	3	Toma 2 dias (início 18/05/2022)
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Sol. inj.	1000mg	I.V.	3 id	7 h - 15 h - 23 h	3	Toma 2 dias (início 18/05/2022)
Metamizol magnésico 575 mg Cáps	Cáps.	575mg	Oral	3 id	1 h - 9 h - 17 h	3	
Paracetamol 500 mg Comp	Comp.	1000mg	Oral	SOS3	SOS até 3 id	2	
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Sol. inj.	1000mg	I.V.	Toma Única	23 h	1	Toma apenas dia 17/05/2022
Metamizol magnésico 2000 mg/5 ml Sol inj Fr 5 ml IM IV	Sol. inj.	2g	I.V.	Toma Única	17 h	1	Toma apenas dia 17/05/2022
Candesartan 8 mg Comp	Comp.	8mg	Oral	1 id	9 h	1	
Enoxaparina sódica 40 mg/0.4 ml Sol inj Ser 0.4 ml SC	Sol. inj.	40mg	S.C.	1 id	21 h	1	
Pantoprazol 40 mg Comp GR	Comp. gast	40mg	Oral	1 id	7 h	1	
Pantoprazol 40 mg Comp GR	Comp. gast	40mg	Oral	Toma Única	21 h	1	Toma apenas dia 16/05/2022
Pantoprazol 40 mg Pó sol inj Fr IV	Pó+sol. inj	40mg	I.V.	Toma Única	21 h	1	Toma apenas dia 17/05/2022
Sol polielectrolítica p/ lavagem gastrointestinal Pó sol oral Saq	Pó sol. or	4 UNID	Oral	Toma Única	15 h	4	Toma apenas dia 16/05/2022
Metoclopramida 10 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV	Sol. inj.	10mg	I.V.	Toma Única	17 h	1	Toma apenas dia 17/05/2022
Metoclopramida 10 mg/2 ml Sol inj Fr 2 ml IM IV	Sol. inj.	10mg	I.V.	Toma Única	1 h	1	Toma apenas dia 18/05/2022
Metoclopramida 10 mg Comp	Comp.	10mg	Oral	3 id	Antes das Refeições	3	
Bisacodilo 5 mg Comp	Comp.	5mg	Oral	3 id	9 h - 13 h - 19 h	3	Toma 3 dias (início 18/05/2022) excepto se ileostomia ou trânsito
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Sol. inj.	2UI	S.C.	SOS4	SOS até 4 id		Se Glicemia capilar entre 181 e 200

Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Sol. inj.	4UI	S.C.	SOS4	SOS até 4 id		Se Glicemia capilar entre 201 e 240
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Sol. inj.	6UI	S.C.	SOS4	SOS até 4 id		Se Glicemia capilar entre 241 e 320
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Sol. inj.	8UI	S.C.	SOS4	SOS até 4 id		Se Glicemia capilar entre 241 e 320
Insulina humana (solúvel) 100 U.I./ml Acção curta Sol inj Fr 10 ml IV SC	Sol. inj.	10UI	S.C.	SOS4	SOS até 4 id		Se Glicemia capilar entre 241 e 320
Polielectrol + Glucose 50 mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV	Sol. inj.	1000ml	I.V.	Tom a Únic a	14 h	1	Toma apenas dia 17/05/2022
Polielectrol + Glucose 50 mg/ml Sol inj Fr/Sac 1000 ml IV	Sol. inj.	1000ml	I.V.	Tom a Únic a	7 h	1	Toma apenas dia 18/05/2022
Maltodextrina	Pó	12,5g	Oral	Tom a Únic a	6 h	1	Toma apenas dia 17/05/2022 segundo protocolo- 2 horas antes da cirurgia
Maltodextrina	Pó	25g	Oral	2 id	19 h - 23 h	1	Toma apenas dia 16/05/2022

8. Interações

Moderada: enoxaparina e candesartan	O uso concomitante de inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) ou antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs) e heparina ou heparinas de baixo peso molecular pode aumentar o risco de hipercalcemia. Inibidores da ECA, ARAs e algumas heparinas individualmente têm sido associados a níveis aumentados de potássio ou hipercalcemia. Pacientes com insuficiência renal, diabetes, idade avançada e insuficiência cardíaca grave ou agravada podem estar em maior risco.
Moderada: insulina e candesartan	O efeito hipoglicemiante da insulina pode ser potencializado por certos medicamentos, incluindo inibidores da ECA. Esses medicamentos podem aumentar o risco de hipoglicemia aumentando a sensibilidade à insulina.
Minor: paracetamol e metoclopramida	A coadministração com metoclopramida pode aumentar a taxa e extensão da absorção de fármacos que são absorvidos principalmente no intestino delgado, como paracetamol, aspirina e tetraciclina. O mecanismo adjacente é um aumento do esvaziamento gástrico mediado pela metoclopramida.

9. Orientação Terapêutica a prosseguir

- Alta com analgesia e enoxaparina, conforme prescrição.
- Retoma medicação habitual
- Faz 1 cp de tansulosina por dia de manhã, conforme prescrito
- Retira sonda vesicular dentro de 14 dias
- Cuidados de penso em dias alternados no centro de saúde, retira material de sutura ao 10-12º dia pós-operatório, conforme evolução cicatricial.

- Eviscção de esforços intensos nas próximas 3 semanas.
- Dieta normal, polifracccionada, conforme tolerância e reforço de hidratação oral de pelo menos 1,5 L/dia.
- Explicados sinais de alarme que motivem vinda ao SU: febre, dor abdominal intensa que não ceda a analgesia prescrita, vômitos incoercíveis, paragem de emissão de fezes e de gases, sinais inflamatórios exuberantes da ferida cirúrgica

10. Tabela Terapêutica – AMBULATÓRIO EXTERNO

Nome Comercial	FF	Dose	Tipo emb	Posol.	Nº embalagens	OBS
Enoxaparina sódica, 40 mg/0.4 ml, Solução injetável em seringa pré-cheia, Seringa pré-cheia - 6 unidade(s)	Sol. inj.	40mg	Seringa pré-cheia	1 injeção por dia	4	
Paracetamol, 1000 mg, Comprimido, Blister - 18 unidade(s)	Comp.	1000mg	Blister	1 cp 8/8h SOS	1	
Metamizol magnésico, 575 mg, Cápsula, Blister - 20 unidade(s)	Cáps.	575mg	Blister	1 cp 8/8h SOS alternado com paracetamol	1	
Tansulosina, 0.4 mg, Cápsula de libertação prolongada, Blister - 30 unidade(s)	Cáps.	0,4mg	Blister	1 cp por dia de manhã	1	

11. Reconciliação terapêutica

Retoma a Medicação habitual

- Irbesartan, 150mg (1+0+0);
- Clopidogrel
- Gliclazida, 30mg (1+0+0);
- Linagliptina, 5mg (1+0+0);
- Atorvastatina, 40mg (0+0+1);
- Insulina Glargina 6 unidades/dia;

Parte III

Monografia

“Monitorização terapêutica dos fármacos biológicos
utilizados na psoríase”

Resumo

Os fármacos biológicos apresentam-se como uma ferramenta fundamental na terapêutica da psoríase moderada a grave. No entanto, alguns doentes não apresentam resposta inicial ou perdem o seu efeito terapêutico ao longo do tempo. Neste sentido, a monitorização terapêutica (TDM), que é realizada através da monitorização das concentrações séricas do fármaco e da presença/ausência de anticorpos anti-fármaco e a sua relação com a resposta clínica, apresenta-se cada vez mais como um processo promissor para controlar os efeitos terapêuticos. No presente trabalho, é feita a revisão de alguns estudos sobre a TDM dos fármacos biológicos indicados como primeira linha na terapêutica da psoríase em Portugal (adalimumab, etanercept, infliximab e ustecinumab), sendo, paralelamente, avaliada a aplicabilidade da TDM na prática clínica diária e apresentadas ferramentas que podem contribuir para a sua implementação.

Palavras-chave: psoríase, monitorização terapêutica, biológicos.

Abstract

Biological drugs are a fundamental tool in the treatment of moderate to severe psoriasis. However, some patients have no initial response or lose their therapeutic effect. This way, therapeutic drug monitoring (TDM), which is performed by monitoring the drug's serum concentrations and the presence/absence of anti-drug antibodies and their relationship with the clinical response, is increasingly presented as a promising process to control the therapeutic effects. In this work, a review of some studies on the TDM of biological drugs indicated as first-line therapy for psoriasis in Portugal (adalimumab, etanercept, infliximab and ustekinumab) is performed, in parallel, the applicability of TDM in daily clinical practice is evaluated and tools that can contribute to its implementation are presented.

Keywords: psoriasis, therapeutic drug monitoring, biologics.

Lista de Abreviaturas

- AAA – anticorpos anti-adalimumab
- AAE – anticorpos anti-etanercept
- AAI – anticorpos anti-infliximab
- AAN – anticorpos anti-nucleares
- AAU – anti-ustecinumab
- BSA – body surface area
- CDs – Células dendríticas
- DLQI – Dermatology Life Quality Index
- DNA – Deoxyribonucleic Acid
- ELISA – ensaios imunoenzimáticos
- IgG – imunoglobulina G
- IL – Interleucina
- LFA – Lateral Flow Assay
- NK – natural killers
- PASI – Psoriasis Area and Severity Index
- TDM – Therapeutic drug monitoring
- Th – T helper
- TNF α – Fator de necrose tumoral alfa
- VAMS – volumetric absorptive microsampling

Introdução

A psoríase é uma doença crónica inflamatória e hiperproliferativa da pele que afeta aproximadamente 2 a 3% da população mundial, ocorrendo mais frequentemente em adultos do que em crianças, nas quais a prevalência é de aproximadamente 0,5% ¹. Esta é uma doença dolorosa, não transmissível e incapacitante para a qual não existe atualmente cura ². Manifesta-se pelo aparecimento de placas eritematosas, bem demarcadas, cobertas de escamas prateadas localizadas tipicamente nos joelhos, cotovelos, couro cabeludo, região lombar e sacral ^{2;3}.

Alguns estudos demonstram que a psoríase resulta da interação complexa entre o sistema imunológico inato e adaptativo e que pode advir de predisposição genética ou fatores ambientais. Perante um estímulo, há ativação de células dendríticas (CDs) que vão produzir citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina-23 (IL-23), IL-12, IL-17 e o fator de necrose tumoral alfa (TNF α), que levam à diferenciação e proliferação de células T *helper* (Th1/17) e citotóxicas (Tc1/17), bem como ao espessamento da epiderme e à dilatação dos vasos sanguíneos atraindo as células imunes para a pele. Estes fenómenos, ativam os queratinócitos, desencadeiam hiperproliferação epidérmica e estimulam a produção de citocinas promovendo uma inflamação autossustentável da pele ^{2;3;4;5}.

A terapêutica da psoríase distingue-se em três grandes grupos: tratamentos tópicos, sistémicos e fototerapia, sendo que a escolha da terapêutica mais adequada estará relacionada com a gravidade da doença. Neste contexto, a doença classifica-se em psoríase leve ou psoríase moderada a grave segundo a utilização de vários parâmetros, como o PASI (*Psoriasis Area and Severity Index*), o DLQI (*Dermatology Life Quality Index*) e a área de superfície corporal (BSA - *body surface area*). O PASI é um score calculado através de uma avaliação médica, enquanto o DLQI consiste num questionário feito ao doente com base no impacto da doença e do tratamento na sua qualidade de vida ^{6;7;8;9}. Assim, a psoríase é definida como moderada a grave num doente com PASI >10 ou BSA >10%, e DLQI >10. No entanto, apesar destes parâmetros, o médico pode ainda considerar o envolvimento de áreas especiais, como a face, as palmas das mãos, as plantas dos pés, o couro cabeludo ou a zona genital, e a falha do tratamento tópico ^{7;8;9}.

A psoríase leve é tipicamente tratada com terapia tópica, podendo ser usada isoladamente ou em combinação (**Figura 1**). Os doentes com psoríase moderada a grave são tratados com fototerapia e terapêutica sistémica, recorrendo a medicação convencional ou a biológicos como ilustrado na **Figura 2** ^{2;5}.

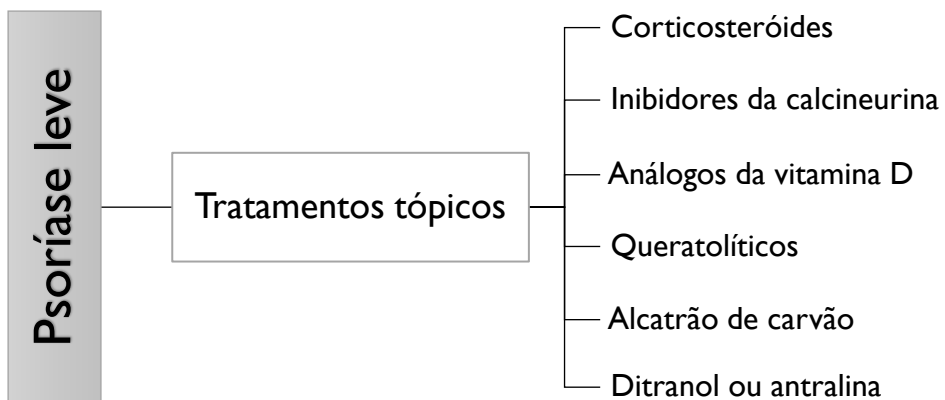


Figura 3: Esquema da terapêutica usada na psoríase leve.

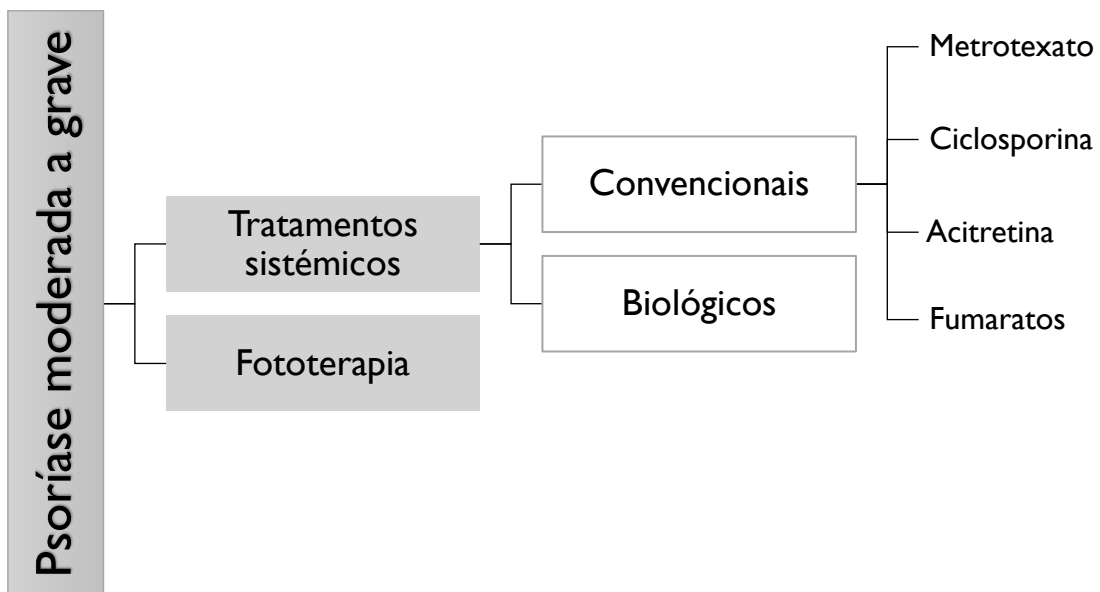


Figura 4: Esquema da terapêutica usada na psoríase moderada a grave.

Terapêutica biológica

A terapêutica biológica consiste na utilização de anticorpos monoclonais ou proteínas de fusão que têm como alvo mediadores inflamatórios específicos envolvidos na patogénese da psoríase. Atualmente são vários os fármacos aprovados para utilização em psoríase e incluem o adalimumab, infliximab, etanercept, ustecinumab, certolizumab, secucinumab, ixecizumab, guselcumab, tildracizumab, risankizumab e brodalumab^{2; 9}. Destes onze fármacos, quatro são anti-TNF (adalimumab, infliximab, etanercept e certolizumab), dois anti-IL-17 (ixecizumab, secucinumab), um atua na subunidade p40 da IL-12 e da IL-23 (ustecinumab) e três na subunidade p19 da IL-23 (guselcumab, tildracizumab, risankizumab); o brodalumab é o único inibidor do recetor da IL-17 (**Figura 3**). No presente trabalho, serão pormenorizados o adalimumab, infliximab, etanercept e ustecinumab visto serem os indicados como tratamento de primeira linha para psoríase grave a moderada pela norma da Direção Geral de Saúde (DGS) em Portugal¹⁰.

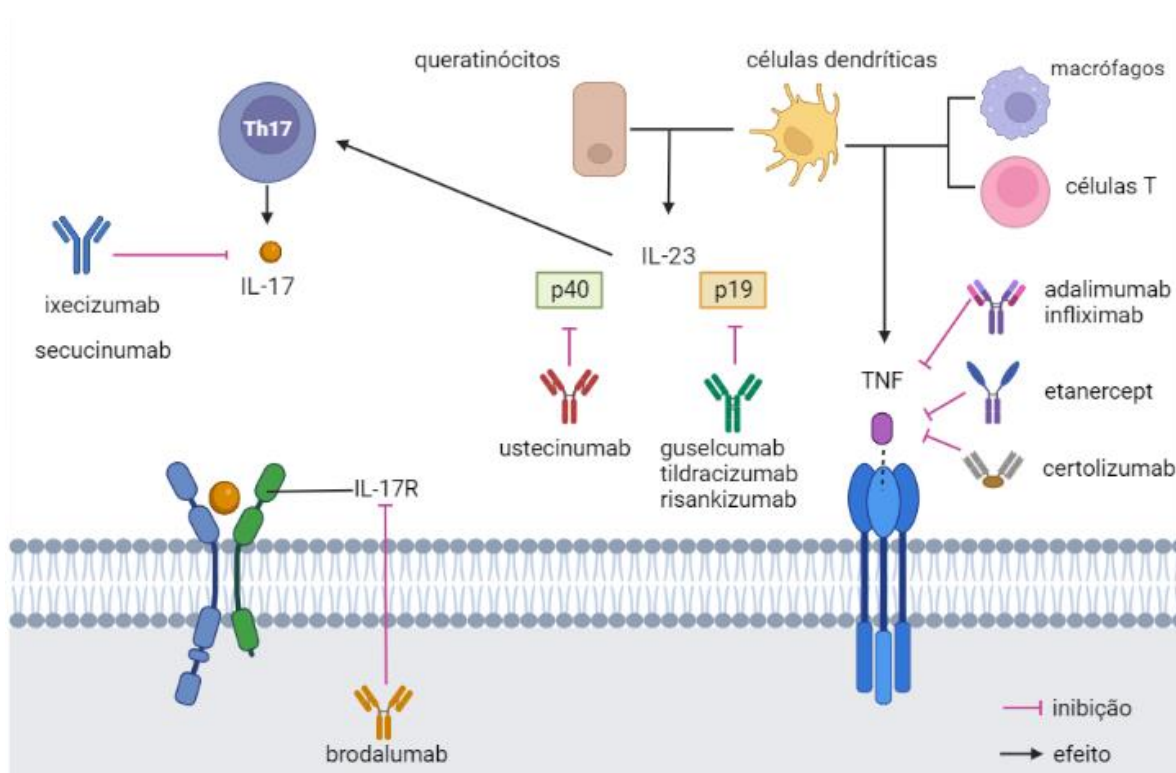


Figura 5: Agentes biológicos para o tratamento da psoríase e seus locais de atuação. Quatro são anti-TNF (adalimumab, infliximab, etanercept e certolizumab); dois são anti-IL-17 (ixecizumab, secucinumab); um atua na subunidade p40 da IL-12 e da IL-23 (ustecinumab); três atuam na subunidade p19 da IL-23 (guselcumab, tildracizumab, risankizumab); e um é antagonista do recetor da IL-17 (brodalumab). IL: Interleucina. IL-17R: recetor da IL-17. Th17: células T *helper* do tipo 17. TNF- Fator de necrose tumoral.

Apesar desta terapêutica inovadora ser bastante eficaz, alguns doentes não respondem ao tratamento (falência primária), enquanto outros que apresentam uma resposta inicial perdem o efeito terapêutico ao longo do tempo (falência secundária). A resposta clínica é

representada como a percentagem de melhoria do PASI, isto é a diferença entre o PASI que o doente apresenta e o PASI antes do início do tratamento (PASI de base), sendo então classificados como respondedores os doentes com Δ PASI >75 , respondedores moderados com Δ PASI de 50-75 e não respondedores com Δ PASI <50 ¹¹. Noutros estudos, a resposta clínica aparece também classificada em termos do PASI absoluto, em que PASI ≤ 3 define excelentes respondedores, PASI >3 e ≤ 5 são respondedores apropriados e PASI >5 são doentes com resposta inadequada ¹². Face a esta realidade, a monitorização terapêutica dos fármacos (do inglês, *Therapeutic drug monitoring*, TDM) tem demonstrado ser uma ferramenta promissora para otimizar e individualizar o tratamento de acordo com as características de cada indivíduo ¹³.

Na prática clínica, a TDM consiste na medição das concentrações séricas dos fármacos e, em específico para este grupo, inclui a avaliação da formação/presença ou doseamento dos respetivos anticorpos anti-fármaco, de modo a ajustar as doses a administrar de acordo com a farmacocinética do fármaco e, assim, otimizar o efeito terapêutico. Isto é feito segundo o estabelecimento de uma margem terapêutica, abaixo da qual o fármaco não apresenta eficácia terapêutica e acima da qual apresenta risco de toxicidade ¹⁴. O processo de TDM pressupõe uma correlação entre a dose e a concentração do fármaco no sangue, e entre a concentração e os efeitos terapêuticos.

Nas secções seguintes irão ser apresentados detalhadamente os resultados obtidos em alguns estudos realizados referentes à possibilidade de implementação de TDM para o adalimumab, etanercept, infliximab e ustecinumab.

I. Adalimumab

O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano de Imunoglobulina G (IgG). É administrado por via subcutânea, iniciando com uma dose de 80 mg na primeira semana, seguida de uma dose de 40 mg na semana seguinte e depois 40 mg a cada duas semanas. Os efeitos secundários mais frequentes da utilização de adalimumab são infeções do trato respiratório, leucopenia, anemia, cefaleias, reação no local da injeção, erupção cutânea, náuseas e vômitos ^{10; 15; 16}.

I.1. Mecanismo de ação

O principal mecanismo de ação do adalimumab está associado à neutralização da atividade do TNF α , este liga-se ao TNF α impedindo a sua ligação aos recetores do TNF na

superfície celular. O TNF α é uma proteína sinalizadora envolvida na reação de fase aguda da inflamação, promovendo a migração das células imunes dos vasos sanguíneos para os tecidos, a proliferação dos queratinócitos e a produção de citocinas inflamatórias (**Figura 4**). Através deste mecanismo, o adalimumab diminui diversos eventos que seriam desencadeados pelo TNF α , destacando-se a produção de citocinas que sustentam e aumentam o processo inflamatório das placas psoriáticas. A estrutura e função do adalimumab é semelhante à da IgG1 humana produzida pelo organismo conferindo-lhe alta afinidade e seletividade para o TNF α ^{17; 18}.

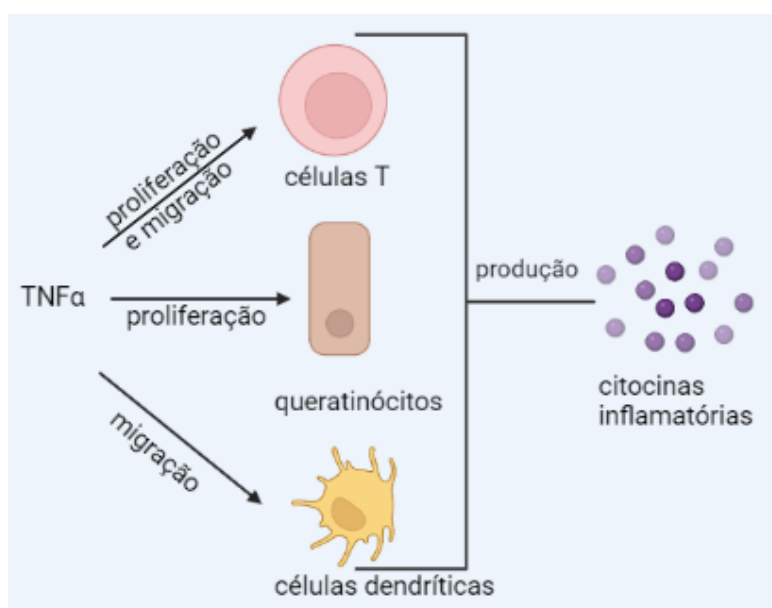


Figura 6: Mecanismo de ação do TNF α . No decorrer de uma inflamação o TNF α desencadeia a proliferação e migração de células imunes, produzindo mediadores inflamatórios. TNF α – Fator de necrose tumoral alfa.

1.2. Monitorização terapêutica

Em 2010, Lecluse *et al.* foram os primeiros a analisar a relação entre a formação de anticorpos anti-adalimumab (AAA) e as baixas concentrações séricas de adalimumab, que por sua vez também se relacionavam com a não apresentação de resposta à terapêutica. Dos 29 doentes em estudo, 45% desenvolveram anticorpos, sendo que os que apresentaram níveis mais elevados foram aqueles que apresentavam concentrações indetetáveis de adalimumab. No mesmo estudo foi também reportado que as concentrações em vale do adalimumab às 24 semanas de tratamento são de 9,7 mg/L em bons respondedores ¹⁹, estabelecendo uma correlação entre a concentração plasmática do fármaco e a resposta clínica. Por sua vez, Takahashi *et al.* determinaram que a concentração plasmática mínima de adalimumab para que o doente apresente uma melhoria de pelo menos 75% de PASI é 7,84 μ g/mL ²⁰. No seguimento

do mesmo estudo, também se identificou uma correlação direta entre a presença de AAA e as baixas concentrações séricas obtidas de adalimumab. Não obstante, existiram doentes que mesmo apresentando AAA revelaram uma resposta clínica positiva à terapêutica, sugerindo que a monitorização dos anticorpos é essencial para determinar a eficácia da terapêutica.

Em 2015, Menting *et al.* num estudo realizado com 135 doentes, durante 24 semanas, procuraram definir um intervalo terapêutico para as concentrações plasmáticas em vale do adalimumab, entre as quais o doente apresente uma boa resposta clínica, ou seja, Δ PASI >75. Foi, assim, definida a margem terapêutica entre 3,51 e 7,00 mg/L, salientando ainda que níveis superiores a 7,00 mg/L não correspondiam a benefício terapêutico adicional ¹¹. Neste estudo também verificaram que os doentes que apresentaram AAA tinham concentrações séricas em vale mais baixas e pior resposta clínica, ou seja uma menor Δ PASI. Recentemente, num estudo de coorte multicêntrico envolvendo 544 doentes e realizado pelo consórcio *Psoriasis Stratification to Optimize Relevant Therapy* (PSORT), foi determinado que uma concentração plasmática de 3,2 µg/mL distinguia entre os respondedores e não respondedores à terapêutica e que uma concentração de 7 µg/mL fornecia uma probabilidade de 80% de Δ PASI >75, definindo assim um intervalo terapêutico em vale entre 3,2 - 7 µg/mL ²¹. Os resultados destes estudos encontram-se sintetizados na **Tabela I**.

Tabela I: Comparação dos vários estudos relativos à TDM do adalimumab na psoríase

Referência Bibliográfica	Presença/Incidência de AAA	Concentração mínima em vale para obter resposta clínica (mg/L)	Intervalo terapêutico em vale (mg/L)
Lecluse <i>et al.</i>	Presentes, 45%	9,7	Desconhecido
Takahashi <i>et al.</i>	Presentes, 15,6%	7,84	Desconhecido
Menting <i>et al.</i>	Presentes, não refere	3,51	3,51 – 7,00
Wilkinson <i>et al.</i>	Não refere	3,2	3,2 – 7,0

2. Etanercept

O etanercept é uma proteína de fusão recombinante de dois recetores solúveis do TNF com a região Fc da IgG1 humana. O etanercept é administrado por via subcutânea, numa dose de 25 mg duas vezes por semana ou 50 mg uma vez por semana, ou em alternativa 50 mg duas vezes por semana durante 12 semanas, seguida de 50 mg uma vez por semana. Os seus principais efeitos adversos são reações no local da injeção (eritema, prurido, dor, edema

e hemorragia), infecções (principalmente do trato respiratório superior), cefaleias e aumento da temperatura corporal ^{15; 22; 23}.

2.1. Mecanismo de ação

O etanercept reproduz a ação dos recetores de TNF α fazendo com que este se ligue a ele competitivamente impedindo a interação do TNF α com o recetor na superfície celular, inibindo assim a resposta inflamatória. Os recetores presentes no complexo são de ocorrência natural no organismo e atuam como inibidores competitivos da ligação do TNF α aos recetores da superfície celular, mas a sua ação não é suficiente para bloquear a atividade do TNF α nas doenças inflamatórias, assim através da sua fusão com a região Fc da IgG1 (região que forma a cauda de um anticorpo e vai interagir com os recetores da superfície das células) há um aumento da sua afinidade potencializando o seu efeito ^{23; 24; 25}.

2.2. Monitorização terapêutica

Em 2013, Mahil *et al.* concluíram não haver uma associação entre as concentrações séricas de etanercept e a resposta ao tratamento, verificando que em 4 semanas de terapêutica não havia diferença significativa dos níveis de etanercept entre respondedores e não respondedores²⁶. Posteriormente, em 2016, após um estudo realizado no Serviço de Dermatologia do Complexo Hospitalar Universitário da Corunha com 38 doentes, Elberdín *et al.* também não obtiveram associação entre os níveis séricos de etanercept e a resposta clínica. As concentrações mínimas médias de etanercept foram maiores para respondedores (2,7 $\mu\text{g/mL}$) do que doentes com resposta moderada (2,2 $\mu\text{g/mL}$) ou não respondedores (1,7 $\mu\text{g/mL}$) mas sem diferenças estatisticamente significativas. No entanto, foi observada uma correlação positiva entre a diminuição do valor percentual do PASI em relação à *baseline* (PASI antes da terapia biológica) e a concentração do fármaco ²⁷.

Em 2017, foi avaliada a adequação da concentração plasmática do etanercept de acordo com a idade do doente. Detrez *et al.* verificaram que concentrações de etanercept mais elevadas em vale apresentaram melhores respostas clínicas em doentes numa faixa etária jovem (idade <50 anos), e que pelo contrário doentes com mais de 50 anos não beneficiavam de concentrações tão elevadas a não ser que a terapêutica seja recente. Assim propõem que a avaliação de intensificação da dose de etanercept deve ter em consideração a idade do doente e a duração do tratamento ²⁸.

Nos estudos de Mahil *et al.* e Elberdín *et al.* não foram detetados anticorpos anti-etanercept (AAE) enquanto no estudo de Detrez *et al.* a incidência de AAE foi de 2%^{26; 27; 28} (**Tabela 2**). O etanercept parece apresentar uma imunogenicidade muito baixa, inferior à dos anticorpos monoclonais uma vez que em poucos estudos foram detetados e nos que foram apresentaram doses baixas. Por outro lado, os AAE parecem não neutralizar a ação do etanercept pois ligam-se a parte central da molécula não bloqueando o local de interação com o TNF α ²⁹. Atualmente ainda não podem ser retiradas conclusões acerca da TDM do etanercept e da sua utilidade clínica devido à escassez de estudos e mais dados nesta área.

Tabela 2: Comparação dos vários estudos relativos à TDM do etanercept na psoríase

Referência Bibliográfica	Presença/Incidência de AAE	Concentração mínima em vale para obter resposta clínica (mg/L)	Intervalo terapêutico em vale (mg/L)
Mahil <i>et al.</i>	Ausentes	Não aplicável	Não aplicável
Elberdín <i>et al.</i>	Ausentes	Não aplicável	Não aplicável
Detrez <i>et al.</i>	Presentes, 2%	Não aplicável	Não aplicável

3. Infliximab

O infliximab é um anticorpo monoclonal IgG quimérico que é obtido pela tecnologia de DNA (*Deoxyribonucleic Acid*) recombinante sendo constituído por uma fração nativa de humano e outra de ratinhos. Este é administrado através de uma perfusão intravenosa de 5 mg/kg às semanas 0, 2, 6 e depois a cada 8 semanas. Os efeitos adversos mais comumente apresentados são infeções (principalmente do aparelho respiratório superior), cefaleias, dor abdominal, náuseas e reações relacionadas com a perfusão (dor, prurido)^{10; 15; 30}.

3.1. Mecanismo de ação

O infliximab apresenta um mecanismo de ação semelhante ao do adalimumab, ligando-se ao TNF α e impedindo a sua ligação ao recetor, diminuindo as respostas fisiológicas das quais o TNF é responsável, como a indução de produção de citocinas pró-inflamatórias e a promoção da migração de leucócitos e outras células imunes para os tecidos epiteliais (**Figura 4**)³¹.

3.2. Monitorização terapêutica

Relativamente ao infliximab, vários ensaios demonstraram que a presença de anticorpos anti-infliximab (AAI) está associada a baixas concentrações plasmáticas de infliximab, e conseqüentemente a piores respostas clínicas. Takahashi *et al.* detetaram uma presença de 30% de AAI nos doentes em estudo, apresentando estas concentrações médias em vale de infliximab inferiores (1,21 µg/mL) comparativamente com os doentes sem anticorpos (4,12 µg/mL), porém existem alguns casos com boas respostas clínicas mesmo na presença de anticorpos. Neste estudo foi também determinado que a concentração plasmática em vale para obter bons respondedores foi de 0,92 µg/mL ²⁰. Em 2013, Bito *et al.* demonstraram que concentrações mais elevadas de AAI estavam associadas a uma menor diminuição do PASI, enquanto os doentes com baixos níveis de AAI não apresentaram diferenças significativas de variação do PASI comparativamente com os doentes em que não foram detetados anticorpos. Ainda neste estudo, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre as concentrações séricas dos indivíduos respondedores e não respondedores ³².

Em 2021, Syversen *et al.*, ao contrário de outros estudos apresentados referentes somente à psoríase, desenvolveram um ensaio clínico com 454 adultos com variadas doenças autoimunes em terapêutica com infliximab, dos quais 37 tinham psoríase, neste estudo foi verificada a eficácia da TDM para este fármaco. O intervalo terapêutico para as concentrações séricas em vale definido foi de 3 a 8 mg/L independentemente da doença apresentada. Foi demonstrado que a TDM é mais eficaz no controlo da doença do que o tratamento padrão, prevenindo a exacerbação da doença sem haver necessidade da utilização de elevadas concentrações de infliximab. A TDM proactiva (TDM que é realizada a partir da iniciação da terapêutica), contrariamente à TDM reativa, em que só é realizada TDM após a falha terapêutica, poderá ser mais importante no controlo da terapêutica da manutenção em que baixas concentrações do fármaco podem levar a uma falha terapêutica ³³. Relativamente à presença de AAI, esta foi determinada para o total de doentes em estudo independentemente da doença apresentada, sendo a incidência de 9,2%. Neste estudo foi também identificada uma correlação entre a presença de AAI e a eficácia terapêutica, sendo recomendada a descontinuação do infliximab na presença de níveis de AAI ≥ 50 µg/L. Uma síntese dos resultados é apresentada na **Tabela 3**.

Tabela 3: Comparação dos vários estudos relativos à TDM do infliximab na psoríase

Referência Bibliográfica	Presença/Incidência de AAI	Concentração mínima em vale para obter resposta clínica (mg/L)	Intervalo terapêutico em vale (mg/L)
Takahashi <i>et al.</i>	Presentes, 30%	0,92	Desconhecido
Bito <i>et al.</i>	Presentes, não refere	Não aplicável	Não aplicável
Syversen <i>et al.</i>	Presentes, 9,2%*	3	3 – 8

*incidência no total de doentes em TDM para todas as doenças autoimunes presentes no estudo

4. Ustecinumab

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 humano, que é administrado por via subcutânea e a sua posologia depende do peso do doente. Para doentes com um peso corporal inferior a 100 kg a dose inicial é de 45 mg, seguida de uma dose de 45 mg à quarta semana e depois 45 mg a cada 12 semanas. Para doentes com um peso superior a 100 kg o esquema posológico é semelhante, no entanto a dose é de 90 mg. Os principais efeitos secundários encontrados com a utilização deste fármaco são nasofaringite, sinusite, cefaleias, reações no local da injeção (eritema, dor, prurido), fadiga e dorsalgia ^{15; 34; 35}.

4.1. Mecanismo de ação

O ustecinumab liga-se à subunidade p40 presente na IL-12 e na IL-23 bloqueando a sua ação. A IL-12 e IL-23 são citocinas pró-inflamatórias que se ligam através da subunidade p40 ao recetor IL-12 (IL-12R) $\beta 1$ expresso na superfície das células NK e células T modulando a sua função. A IL-23 e IL-12 apresentam outras subunidades, respetivamente a p19 e a p35 que se ligam aos recetor IL-23 (IL-23R) e IL-12R $\beta 2$ levando à sinalização intracelular, promovendo a diferenciação e ativação de linfócitos e a produção de citocinas. A IL-23 especificamente leva à ativação de células Th17 que produzem IL-17 especialmente envolvida na patogénese da psoríase, enquanto a IL-12 induz a ativação de células Th1 que produzem TNF α (**Figura 5**). Assim, através da ligação do ustecinumab à subunidade p40 este vai impedir a interação das citocinas com o recetor celular impedindo a ativação e produção de mais citocinas, o que vai reduzir a inflamação ^{35; 36}.

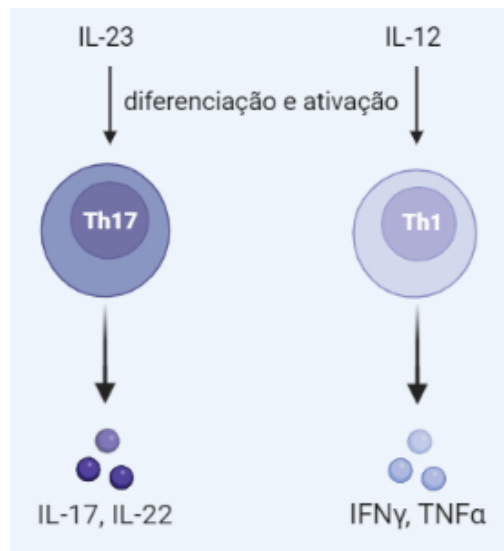


Figura 7: Mecanismo de ação da interleucina (IL) -12 e da IL-23. Ambas promovem a diferenciação e ativação de células T que libertam citocinas inflamatórias, sustentando a inflamação. IFN γ – interferência gama; IL – Interleucina; Th – células T *helper*; TNF α – Fator de necrose tumoral alfa;

4.2. Monitorização terapêutica

Menting *et al.* observaram não existir uma correlação entre a concentração plasmática de ustecinumab e a resposta clínica uma vez não haver diferenças estatisticamente significativas ($p > 0,05$) entre os valores médios obtidos em vale pelos bons respondedores (0,36 mg/L), respondedores moderados (0,53 mg/L) e não respondedores (0,40 mg/L). A formação de anticorpos anti-ustecinumab (AAU) foi encontrada em 7% dos doentes e apenas um não apresentou uma boa resposta clínica. Deste modo, determinaram não ser possível estabelecer uma correlação entre a resposta clínica e a formação de AAU, nem entre a presença de AAU e as concentrações séricas (**Tabela 4**). Este estudo teve como limitação o tamanho da amostragem que contém apenas 41 doentes podendo-se refletir nos resultados obtidos³⁷. Por outro lado, Toro-Montecinos *et al.* encontraram uma correlação inversa entre o PASI absoluto e as concentrações séricas em vale de ustecinumab obtidas à sexta semana de tratamento. Os doentes com uma resposta excelente (PASI ≤ 3) apresentaram concentrações séricas significativamente superiores às dos doentes com PASI > 3 (incluem os que apresentam resposta apropriada ($3 < \text{PASI} \leq 5$) e inadequada (PASI > 5)), 1,144 $\mu\text{g/mL}$ e 0,54 $\mu\text{g/mL}$, respetivamente. Para determinar um intervalo terapêutico para as concentrações plasmáticas em vale foi definido como 0,95 $\mu\text{g/mL}$ a concentração acima do qual os doentes apresentam uma boa resposta clínica e 1,8 $\mu\text{g/mL}$ como a concentração superior, uma vez que não foi verificada nenhuma melhoria no PASI com níveis superiores (**Tabela 4**)³⁸.

Em 2019, Van Den Berghe *et al.* observaram também que doentes com maiores concentrações séricas de ustecinumab respondem melhor ao tratamento, verificando que as concentrações de ustecinumab em vale foram superiores em doentes com uma resposta ótima (PASI ≤ 2) do que em respondedores subótimos (PASI > 2). Além disso, foi determinado como 3,6 $\mu\text{g/mL}$ o limite mínimo de concentração de ustecinumab associado a uma ótima resposta clínica. Relativamente à imunogenicidade, apenas um doente dos 49 em estudo apresentou AAU mas as suas concentrações de ustecinumab foram indetetáveis e o PASI aumentou, indicando que os AAU podem ter um impacto negativo na resposta à terapia com ustecinumab³⁹. Também em 2019, Tsakok *et al.* num estudo com 490 doentes detetaram AAU em apenas 17 (3,5%) verificando-se uma baixa imunogenicidade, o que pode levar à obtenção de melhores resultados comparativamente com outros biológicos (**Tabela 4**)⁴⁰.

Tabela 4: Comparação dos vários estudos relativos à TDM do ustecinumab na psoríase

Referência Bibliográfica	Presença/Incidência de AAU	Concentração mínima em vale para obter resposta clínica (mg/L)	Intervalo terapêutico em vale (mg/L)
Menting <i>et al.</i>	Presentes, 7%	Não aplicável	Não aplicável
Toro-Montecinos <i>et al.</i>	Não refere	0,95	0,95 – 1,8
Van Den Berghe <i>et al.</i>	Presentes, 2%	3,6	Desconhecido
Tsakok <i>et al.</i>	Presentes, 3,5%	Não refere	Não refere

Aplicabilidade da TDM na prática clínica

Apesar dos vários estudos aqui apresentados e discutidos, a aplicabilidade clínica diária da TDM de fármacos biológicos na psoríase ainda não foi demonstrada. Num estudo de Kearney *et al.* é investigada a aplicabilidade da TDM na prática clínica, mas estes não retiraram conclusões concretas devido à pequena amostragem e à heterogeneidade demográfica. Neste estudo, participaram 10 doentes, dos quais 7 faziam tratamento com adalimumab, 2 com ustecinumab e 1 com etanercept. Esta revisão retrospectiva demonstrou que a falha da terapêutica biológica está associada às baixas concentrações séricas do fármaco. Por oposição, a falha primária do tratamento pode estar correlacionada com a presença de anticorpos contra os respetivos fármacos e não com os níveis séricos deste⁴¹. Nesta pesquisa foi ainda investigada a presença de anticorpos antinucleares (AAN) que são auto-anticorpos que se ligam a células dos tecidos do próprio corpo. Nenhum dos doentes apresentou AAN e não foi possível estabelecer uma relação entre a sua presença e o desenvolvimento de anticorpos, pondo em causa a necessidade da realização dos testes de AAN na psoríase.

Uma limitação da implementação da TDM é a recolha das amostras de sangue uma vez que deve ser feita por um profissional de saúde e posteriormente tratada e analisada em laboratório, recorrendo a técnicas analíticas específicas, aumentando o dispêndio de tempo e custos. No que refere ao doente, uma realização constante de deslocações a hospitais ou outros centros para retirada de sangue torna-se incómodo e cansativo podendo levar à desistência do tratamento. Ainda assim, apesar de a TDM de biológicos na psoríase ainda não ser uma prática clínica diária já se encontram estudos que investigam a utilização de métodos mais simples e realizáveis pelo doente no domicílio. Recentemente foram desenvolvidos dispositivos que permitem a coleta volumétrica de sangue através de uma picada no dedo, uma dessas é a VAMS (*volumetric absorptive microsampling*), que faz a colheita de um volume fixo de sangue⁴².

Até agora a análise destes anticorpos monoclonais é feita através de ensaios imunoenzimáticos (ELISA). Este é um processo que pode ser bastante demorado e que só é rentável se forem analisadas várias amostras em simultâneo, o que pode levar a muito tempo de espera para ter o número de amostras suficientes. Por isso foram desenvolvidos testes “rápidos” mediante *Lateral Flow Assay* (LFA), que no contexto da TDM foram mantidos no foro laboratorial devido à necessidade de uma amostra de soro ou sangue.

No estudo de Soenen *et al.*, foram avaliadas duas técnicas para facilitar a TDM, a VAMS e o LFA. Estas duas técnicas foram avaliadas num ensaio clínico por participantes de um estudo

de TDM do adalimumab na psoríase. As concentrações obtidas por LFA foram similares às quantificadas por ELISA, demonstrando uma boa aplicabilidade na prática clínica. Relativamente à utilização de VAMS domiciliária, em comparação com uma enfermeira treinada, a eficiência de extração de amostra mostrou-se satisfatória. Por outro lado as concentrações encontradas nas amostras obtidas por VAMS capilar parecem correlacionar-se com as concentrações séricas obtidas, mas há a necessidade da introdução de dois fatores de correção, uma correção capilar-venosa e uma de soro sanguíneo⁴². Apesar de estes dados serem promissores em relação à TDM do adalimumab na prática clínica, ainda não podem ser retiradas conclusões devido à baixa amostragem, requerendo mais pesquisas a este respeito.

Conclusões e Perspetivas Futuras

Existem evidências científicas que demonstram que a TDM do adalimumab em doentes com psoríase potencia o efeito terapêutico do fármaco, levando à obtenção de uma boa resposta clínica. São, no entanto, necessários mais estudos para confirmar o intervalo terapêutico em vale alvo. Relativamente ao etanercept, os estudos publicados e aqui discutidos não apresentam uma correlação entre a concentração plasmática e a resposta clínica, nem entre a resposta clínica e presença de AAE, evidenciando que talvez a TDM do etanercept não traga vantagens à prática clínica.

Em relação ao infliximab e ao ustecinumab ainda existem algumas contradições quanto à utilidade da implementação da TDM, uma vez que há estudos em que a diferença de concentrações séricas entre respondedores e não respondedores não é significativa e outros em que é apresentada uma correlação. Por outro lado, relativamente aos respetivos anticorpos parece haver uma associação entre a sua presença e baixas concentrações séricas com inadequada resposta clínica e deste ponto de vista torna-se essencial a TDM do infliximab e do ustecinumab.

Em suma, a TDM de fármacos biológicos na psoríase ainda não é uma prática clínica diária mas aparenta ser um processo promissor para melhorar o efeito terapêutico dos biológicos. São, ainda necessários mais estudos e ensaios clínicos de modo a determinar a margem terapêutica para os diferentes fármacos na psoríase e a validade da quantificação dos níveis de anticorpos. Seria ainda de elevada importância tentar identificar e minimizar os fatores que levam ao desenvolvimento de anticorpos.

Bibliografia

1. PARISI, Rosa *et al.* - Global epidemiology of psoriasis: A systematic review of incidence and prevalence. **Journal of Investigative Dermatology**. ISSN 15231747. 133:2 (2013) 377–385. doi: 10.1038/jid.2012.339.
2. GRIFFITHS, Christopher E. M. *et al.* - Psoriasis. **The Lancet**. ISSN 1474547X. 397:10281 (2021) 1301–1315. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32549-6.
3. DREESEN, Erwin; GILS, Ann - Pharmacodynamic monitoring of biological therapies in chronic inflammatory diseases. **Therapeutic Drug Monitoring**. ISSN 15363694. 41:2 (2019) 131–141. doi: 10.1097/FTD.0000000000000571.
4. JADALI, Zohreh; ESLAMI, Mohammad Bagher - T cell immune responses in psoriasis. **Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**. ISSN 17355249. 13:4 (2014) 220–230.
5. AYALA-FONTÁNEZ, Nilmarie; SOLER, David C.; MCCORMICK, Thomas S. - Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. **Psoriasis: Targets and Therapy**. 6:2016) 7–32. doi: 10.2147/PTT.S64950.
6. LANGLEY, Richard G.; ELLIS, Charles N. - Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 01909622. 51:4 (2004) 563–569. doi: 10.1016/j.jaad.2004.04.012.
7. STROBER, Bruce *et al.* - Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 10976787. 82:1 (2020) 117–122. doi: 10.1016/j.jaad.2019.08.026.
8. LLAMAS-VELASCO, M. *et al.* - Psoriasis moderada. Propuesta de definición. **Actas Dermo-Sifiliograficas**. ISSN 15782190. 108:10 (2017) 911–917. doi: 10.1016/j.ad.2017.07.002.
9. NAST, A. *et al.* - EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part I: treatment and monitoring recommendations. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**. ISSN 14683083. 34:11 (2020) 2461–2498. doi: 10.1111/jdv.16915.
10. CARREIRA, Mário; D'ARRÁBIDA, Cristina Martins - Tratamento da psoríase com agentes biológicos no doente adulto. **Direção Geral da Saúde**. 2014) 18.

11. MENTING, Stef P. *et al.* - Developing a therapeutic range of adalimumab serum concentrations in management of psoriasis a step toward personalized treatment. **JAMA Dermatology**. ISSN 21686084. 151:6 (2015) 616–622. doi: 10.1001/jamadermatol.2014.5479.
12. CARRASCOSA, J. M. *et al.* - Correlation between trough serum levels of adalimumab and absolute PASI score in a series of patients with psoriasis. **Journal of Dermatological Treatment**. ISSN 14711753. 29:2 (2018) 140–144. doi: 10.1080/09546634.2017.1341619.
13. LIAU, Meiqi May; OON, Hazel H. - Therapeutic drug monitoring of biologics in psoriasis. **Biologics: targets & therapy**. ISSN 1177-5475. 13:2019) 127–132. doi: 10.2147/BTT.S188286.
14. KANG, Ju Seop; LEE, Min Ho - Overview of therapeutic drug monitoring. **Korean Journal of Internal Medicine**. ISSN 12263303. 24:1 (2009) 1–10. doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.
15. MENTER, Alan *et al.* - Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 10976787. 80:4 (2019) 1029–1072. doi: 10.1016/j.jaad.2018.11.057.
16. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Resumo das Características do Medicamento: Adalimumab** [Consult. 5 jul. 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humira-epar-product-information_pt.pdf
17. VENA, Gino A.; CASSANO, Nicoletta - Drug focus: Adalimumab in the treatment of moderate to severe psoriasis. **Biologics: Targets and Therapy**. ISSN 11775475. 1:2 (2007) 93–103.
18. ELLIS, Carter R.; AZMAT, Chaudhary Ehtsham - **Adalimumab** [S.l.] : In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32491812>
19. LECLUSE, Lidian L. A. *et al.* - Extent and clinical consequences of antibody formation against adalimumab in patients with plaque psoriasis. **Archives of Dermatology**. ISSN 0003987X. 146:2 (2010) 127–132. doi: 10.1001/archdermatol.2009.347.
20. TAKAHASHI, Hidetoshi *et al.* - Plasma trough levels of adalimumab and infliximab in terms of clinical efficacy during the treatment of psoriasis. **Journal of Dermatology**. ISSN 03852407. 40:1 (2013) 39–42. doi: 10.1111/j.1346-8138.2012.01679.x.
21. WILKINSON, Nina *et al.* - Defining the Therapeutic Range for Adalimumab and Predicting

- Response in Psoriasis: A Multicenter Prospective Observational Cohort Study. **Journal of Investigative Dermatology**. ISSN 15231747. 139:1 (2019) 115–123. doi: 10.1016/j.jid.2018.07.028.
22. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Resumo das Características do Medicamento: Etanercept** [Consult. 5 jul. 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/enbrel-epar-product-information_pt.pdf
23. PAN, Adrienne; GERRIETS, Valerie - **Etanercept** [S.l.] : In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31424836>
24. JINESH, Sandhya - Pharmaceutical aspects of anti-inflammatory TNF-blocking drugs. **Inflammopharmacology**. ISSN 15685608. 23:2–3 (2015) 71–77. doi: 10.1007/s10787-015-0229-0.
25. GOFFE, Ben; CATHER, Jennifer Clay - Etanercept: An overview. **Journal of the American Academy of Dermatology**. ISSN 01909622. 49:2 A (2003) 105–111. doi: 10.1016/mjd.2003.554.
26. MAHIL, S. K. *et al.* - Predicting treatment response in psoriasis using serum levels of adalimumab and etanercept: A single-centre, cohort study. **British Journal of Dermatology**. ISSN 00070963. 169:2 (2013) 306–313. doi: 10.1111/bjd.12341.
27. ELBERDÍN, Laida *et al.* - Positive correlation between etanercept concentration and the decrease in Psoriasis Area and Severity Index scale value. **International Journal of Clinical Pharmacy**. ISSN 22107711. 38:5 (2016) 1142–1148. doi: 10.1007/s11096-016-0343-0.
28. DETREZ, Iris *et al.* - The association between etanercept serum concentration and psoriasis severity is highly age-dependent. **Clinical Science**. ISSN 14708736. 131:11 (2017) 1179–1189. doi: 10.1042/CS20170048.
29. SIMONE, Clara DE *et al.* - Immunogenicity of anti-TNF α therapy in psoriasis: A clinical issue? **Expert Opinion on Biological Therapy**. ISSN 14712598. 13:12 (2013) 1673–1682. doi: 10.1517/14712598.2013.848194.
30. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Resumo das Características do Medicamento: Infiximab** [Consult. 5 jul. 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/remicade-epar-product-information_pt.pdf
31. FATIMA, Rawish; BITTAR, Khaled; AZIZ, Muhammad - **Infiximab** [S.l.] : In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Disponível em: <http://www>.

ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763197

32. BITO, T. *et al.* - Influence of neutralizing antibodies to adalimumab and infliximab on the treatment of psoriasis. **British Journal of Dermatology**. ISSN 13652133. 170:4 (2014) 922–929. doi: 10.1111/bjd.12791.
33. SYVERSEN, Silje Watterdal *et al.* - Effect of Therapeutic Drug Monitoring vs Standard Therapy During Maintenance Infliximab Therapy on Disease Control in Patients With Immune-Mediated Inflammatory Diseases. **JAMA**. ISSN 0098-7484. 326:23 (2021) 2375–2384. doi: 10.1001/jama.2021.21316.
34. AGÊNCIA EUROPEIA DO MEDICAMENTO - **Resumo das Características do Medicamento: Ustekinumab** [Consult. 5 jul. 2022]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stelara-epar-product-information_pt.pdf
35. COLQUHOUN, Matthew; KEMP, Alysia K. - **Ustekinumab** [S.l.] : In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022 Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34033407>
36. BENSON, Jacqueline M. *et al.* - Discovery and mechanism of ustekinumab: a human monoclonal antibody targeting interleukin-12 and interleukin-23 for treatment of immune-mediated disorders. **mAbs**. ISSN 1942-0862. 3:6 (2011) 535–545. doi: 10.4161/mabs.3.6.17815.
37. MENTING, S. P. *et al.* - The correlation of clinical efficacy, serum trough levels and antidrug antibodies in ustekinumab-treated patients with psoriasis in a clinical-practice setting. **British Journal of Dermatology**. ISSN 13652133. 173:3 (2015) 855–857. doi: 10.1111/bjd.13834.
38. TORO-MONTECINOS, M. *et al.* - Usefulness and correlation with clinical response of serum ustekinumab levels measured at 6 weeks versus 12 weeks. **Journal of Dermatological Treatment**. ISSN 14711753. 30:1 (2019) 35–39. doi: 10.1080/09546634.2018.1468065.
39. BERGHE, N. VAN DEN *et al.* - Clinical response correlates with 4-week postinjection ustekinumab concentrations in patients with moderate-to-severe psoriasis. **British Journal of Dermatology**. ISSN 13652133. 182:2 (2020) 390–397. doi: 10.1111/bjd.18016.
40. TSAKOK, Teresa *et al.* - Association of Serum Ustekinumab Levels with Clinical Response in Psoriasis. **JAMA Dermatology**. ISSN 21686068. 155:11 (2019) 1235–1243. doi: 10.1001/jamadermatol.2019.1783.

41. KEARNEY, Niamh; MCKENNA, Kevin - Real world use of biologic drug levels and anti-drug antibodies in patients with psoriasis—does therapeutic drug monitoring have a place in routine clinical practice? **Journal of Dermatological Treatment**. ISSN 14711753. 0:0 (2021) 1–6. doi: 10.1080/09546634.2021.1898526.
42. SOENEN, Rani *et al.* - Promising Tools to Facilitate the Implementation of TDM of Biologics in Clinical Practice. **Journal of clinical medicine**. ISSN 2077-0383. 11:11 (2022) 3011. doi: 10.3390/jcm11113011.

Outras referências:

As figuras foram criadas com o *software* BioRender, disponível em: <https://biorender.com/>