



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Rita Lopes Rebelo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Everolimus for epilepsy: from mechanism of action to therapeutic monitoring” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Doutora Marília Rocha e da Professora Doutora Ana Cristina Fortuna e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Julho de 2022



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Rita Lopes Rebelo

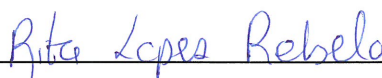
Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Everolimus for epilepsy: from mechanism of action to therapeutic monitoring” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro, da Doutora Marília Rocha e da Professora Doutora Ana Cristina Fortuna apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho de 2022

Eu, Rita Lopes Rebelo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2017256194, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Everolimus for epilepsy: from mechanism of action to therapeutic monitoring” 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, 14 de julho de 2022.



---

(Rita Lopes Rebelo)

## **Agradecimentos**

*À minha mãe, por ser a minha melhor amiga e o meu exemplo,*

*Ao meu pai, por acreditar sempre em mim,*

*À minha irmã, por todo o carinho e amizade,*

*Ao Nuno, por todo o amor, motivação e apoio incondicional.*

*A todas as minhas amigas, por tornarem este percurso mais bonito e valioso,*

*Aos meus padrinhos e afilhadas, pelas partilhas e pelo companheirismo,*

*À Estudantina Feminina de Coimbra da SF/AAC, pela amizade, pelas memórias e canções.*

*À Professora Doutora Ana Fortuna, por toda a disponibilidade, apoio e orientação,*

*Ao Dr. Paulo Monteiro e a toda equipa da Farmácia São José, pela dedicação e pela partilha do*

*gosto pela profissão farmacêutica,*

*À Doutora Marília Rocha, pela amabilidade e pelos ensinamentos transmitidos.*

*A ti, Coimbra,*

*“Quem te não ama, não vive”*

*Zeca Afonso*

*A todos, o meu mais sincero obrigada.*

## Índice

### Parte I - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Lista de Abreviaturas .....	7
1. Introdução.....	8
2. Análise SWOT .....	9
2.1. Pontos Fortes .....	9
2.1.1. Equipa técnica .....	9
2.1.2. Diversidade de tarefas executadas .....	10
2.1.3. Autonomia .....	11
2.2. Pontos Fracos .....	11
2.2.1. Receitas manuais .....	11
2.2.2. Insegurança no atendimento .....	12
2.3. Oportunidades .....	13
2.3.1. Formações .....	13
2.3.2. Serviços disponibilizados pela farmácia .....	13
2.3.3. Medicamentos manipulados .....	14
2.4. Ameaças .....	15
2.4.1. Realização de testes rápidos de antigénio para a COVID-19 .....	15
2.4.2. Automedicação .....	15
3. Casos Clínicos .....	16
4. Considerações Finais .....	19
5. Referências Bibliográficas .....	21

### Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

Lista de Abreviaturas .....	23
1. Introdução.....	24
2. Análise SWOT .....	25
2.1. Pontos Fortes .....	25
2.1.1. Planificação do estágio .....	25
2.1.2. Passagem pelos diferentes polos e setores dos SFH .....	26
2.1.2.1. UMIV e UPMNE .....	26
2.1.2.2. Radiofarmácia .....	27
2.1.2.3. Distribuição .....	27
2.2. Pontos Fracos .....	28
2.2.1. Estágio observacional .....	28
2.2.2. Impossibilidade de integrar todos os setores .....	29
2.3. Oportunidades .....	29
2.3.1. Componente formativa .....	29
2.3.2. Contacto com o meio hospitalar .....	30
2.4. Ameaças .....	30
2.4.1. Duração do estágio .....	30
2.4.2. COVID-19 e elevada carga de trabalho .....	30
3. Considerações Finais .....	31
4. Referências Bibliográficas .....	32
5. Anexos .....	33

## **Parte III – “Everolimus for epilepsy: from mechanism of action to therapeutic monitoring”**

Index of Figures and Tables.....	40
List of Abreviatures .....	41
Resumo .....	43
Abstract .....	44
Introduction .....	45
1. Tuberous Sclerosis Complex .....	46
2. Treatment of TSC-associated epilepsy .....	49
3. Everolimus .....	52
3.1. Clinical Efficacy of Everolimus.....	52
3.2. Safety.....	56
3.3. Management of Adverse Events.....	57
3.4. Dosing.....	59
3.5. Pharmacokinetics .....	60
3.5.1. Absorption .....	60
3.5.2. Distribution .....	60
3.5.3. Elimination .....	60
3.6. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus.....	61
3.6.1. Drug-Drug Interactions (DDI) .....	63
3.6.2. Protocol for Therapeutic Drug Monitoring (TDM) .....	64
4. Conclusion & Future Perspectives.....	69
References .....	70

# **PARTE I**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária**

Farmácia São José

Coordenado pelo Dr. Paulo Monteiro

## **Lista de Abreviaturas**

FC – Farmácia Comunitária

FSJ – Farmácia São José

MICF – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

TRAg – Teste Rápido de Antígeno



## I. Introdução

As Ciências Farmacêuticas caracterizam-se pela sua abrangência e multidisciplinaridade de saídas profissionais. Não obstante, a Farmácia Comunitária (FC) é, indiscutivelmente, uma das principais áreas de atuação do farmacêutico e assume especial importância no que diz respeito à proximidade com a comunidade. Esta proximidade coloca o farmacêutico numa posição privilegiada na comunicação direta com o doente e na promoção da saúde pública, assente na relação de confiança que é possível construir.

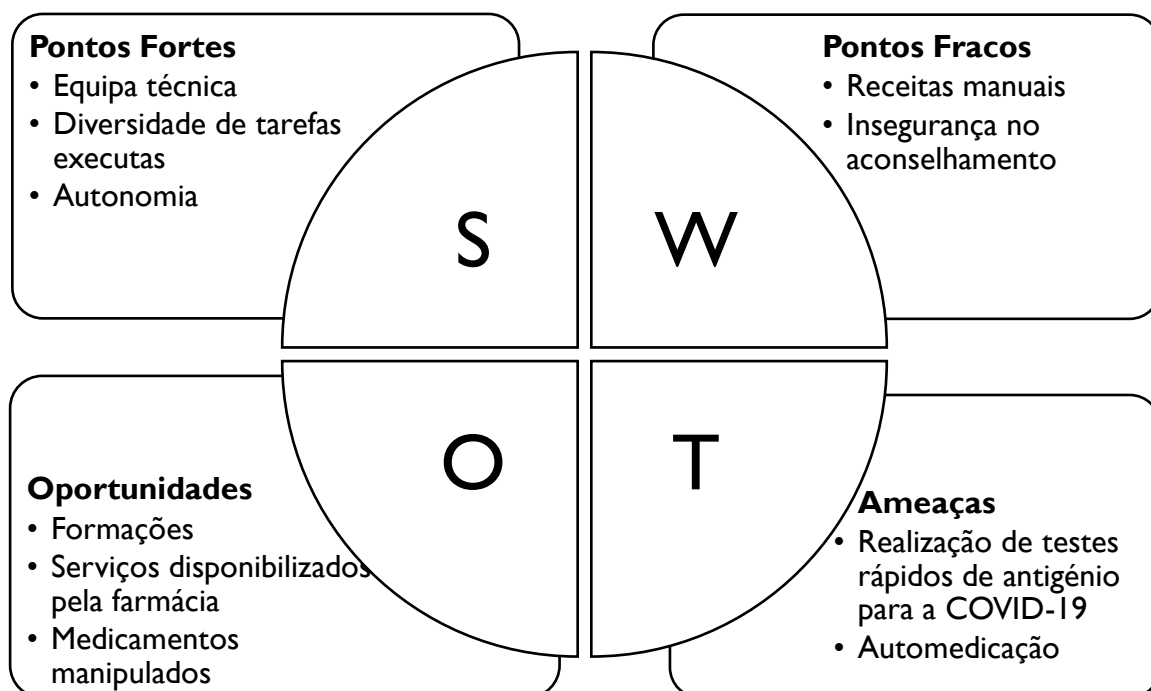
O farmacêutico comunitário, enquanto especialista do medicamento e profissional de saúde, assume uma responsabilidade acrescida na saúde e bem-estar dos utentes<sup>1</sup>. Além da dispensa de medicamentos, tem um papel fundamental no aconselhamento e acompanhamento do estado de saúde do utente, na prestação de serviços de saúde, na promoção da adesão à terapêutica e na sensibilização para a utilização racional dos medicamentos, produtos de saúde e dispositivos médicos, centralizando sempre a sua atividade no doente e nas suas necessidades<sup>2</sup>.

O plano curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) apresenta como etapa final a realização de um estágio curricular FC. Este representa o primeiro contacto do aluno com o mundo profissional e tem como principal objetivo a sua integração e preparação para a realidade de trabalho em FC. Deste modo, é possível a consolidação e aplicação dos conhecimentos teóricos adquiridos ao longo do percurso académico, assim como o desenvolvimento de novas competências e ferramentas necessárias para enfrentar novos desafios.

Nesse sentido, realizei o meu estágio curricular em FC na Farmácia São José (FSJ), entre os dias 10 de janeiro e 29 de abril de 2022, sob a orientação do Dr. Paulo Monteiro e acompanhamento de todos os profissionais que integram a equipa técnica.

O presente relatório, elaborado sob a forma de análise SWOT, tem como objetivo apresentar de forma criteriosa a dimensão interna, pontos fortes (*Strengths*) e pontos fracos (*Weaknesses*), e a dimensão externa, oportunidades (*Opportunities*) e ameaças (*Threats*), que moldaram a minha experiência ao longo do estágio curricular.

## 2. Análise SWOT



### 2.1 Pontos Fortes

#### 2.1.1 Equipa técnica

A equipa técnica da FSJ preza pelo profissionalismo e pela competência. Esta caracteriza-se por uma equipa multidisciplinar, dinâmica e qualificada, em que cada elemento tem atribuídas funções bem definidas, de forma a obter uma melhor gestão e organização das tarefas. Esta distribuição de tarefas e responsabilidades revela-se essencial para garantir o bom funcionamento da farmácia, com vista a promover a saúde e o bem-estar de toda a comunidade.

Desde o primeiro dia, toda a equipa se demonstrou disponível e dedicada a contribuir para a minha integração e aprendizagem, tanto no esclarecimento de dúvidas e espírito de ajuda na resolução de problemas, como na partilha de conhecimentos e incentivo positivo na realização de tarefas. Adicionalmente, devido ao facto de a equipa ser maioritariamente jovem e apostar na sua própria formação, segundo uma perspetiva de melhoria contínua, é seu objetivo inculcar esse princípio nos estagiários também. Considero que a equipa da FSJ representa um ponto forte do meu estágio, na medida em que contribuiu, em larga escala, tanto para a minha motivação durante a realização do estágio, como para o meu processo de adaptação e aprendizagem.

Desta forma, foi possível constatar a importância da união, do esforço e cooperação de cada profissional para o sucesso da farmácia e, conseqüentemente, para a qualidade dos serviços prestados a toda a comunidade.

### **2.1.2 Diversidade de tarefas executadas**

A FC envolve, para além do atendimento ao público e prestação de cuidados de saúde (*front office*), processos de gestão e logística farmacêutica (*back office*). Estes processos devem estar coordenados e otimizados com as restantes atividades para assegurar a máxima eficiência da farmácia. O estágio na FSJ foi estruturado de forma a permitir a realização de diversas tarefas de forma sequencial, passando inicialmente por desempenhar funções de *back office* e, posteriormente, pelo atendimento ao público.

A parte inicial do meu estágio consistiu na realização de tarefas de *back office*, tais como a realização de encomendas, a arrumação de produtos, gestão de *stocks* e conferência de receituário. Tendo em conta que um vasto leque de clientes frequenta a FSJ diariamente, é necessária uma grande variedade de produtos para satisfazer as suas necessidades, o que implica a receção de um elevado número de encomendas e produtos. Esta tarefa implica o controlo rigoroso de vários fatores tais como, a quantidade de produtos encomendados e recebidos, prazos de validade, preços e margens. Os principais farmacêuticos responsáveis pelas tarefas de *back office* deram-me a conhecer todos os procedimentos e conceitos inerentes à realização e receção de encomendas, à otimização dos *stocks*, ao tratamento da respetiva documentação e à posterior organização e arrumação dos produtos. Desta forma, foi possível estabelecer um primeiro contacto com os medicamentos, respetivos princípios ativos e nomes comerciais, fornecedores existentes e com a logística interna da farmácia. No que diz respeito à gestão de *stocks* é efetuada a verificação da rotatividade dos produtos, segundo o princípio *first in first out*, e a comparação da quantidade de produtos existentes no sistema informático com as quantidades reais, o que permite conferir os prazos de validade e detetar erros de *stock*. A conferência das receitas manuais reveste-se de extrema importância, na medida em que permitem detetar potenciais erros, que podem comprometer a comparticipação de medicamentos prescritos por esta via. Relativamente às atividades de *back office*, tive ainda a oportunidade de efetuar devoluções, regularizar notas de crédito, reorganizar a localização dos produtos e reformular os expositores, de forma a otimizar a gestão dos produtos na farmácia.

De seguida, tive a oportunidade de passar para o atendimento ao público, onde participei ativamente na dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos, na intervenção e

aconselhamento farmacêutico, na preparação de medicamentos manipulados e na prestação de serviços farmacêuticos, que irei abordar posteriormente.

Desta forma, considero que a diversidade de tarefas executadas se revelou determinante para compreender a amplitude das funções desempenhadas pelo farmacêutico e reter uma visão mais abrangente e integrada da dinâmica e do funcionamento interno de uma farmácia. Assim, o estágio tornou-se mais completo e produtivo, na medida em que adquiri novas competências nas várias vertentes da FC.

### **2.1.3 Autonomia**

O início do estágio consistiu num período de observação e aprendizagem, permitindo a cada estagiário uma fase inicial de adaptação com o espaço e produtos disponibilizados, com os procedimentos adotados, assim como com o programa informático. Inicialmente, comecei por acompanhar a realização das tarefas pela equipa até passar, progressivamente, a ser eu a realizá-las com a devida supervisão. Com o decorrer do tempo, foi-me concedida autonomia e confiança para a realização das mais diversas tarefas e funções, sempre com o devido acompanhamento e disponibilidade da equipa para oferecer auxílio e esclarecer dúvidas ou questões. Esta abordagem revelou-se decisiva no meu desempenho e evolução no decorrer do estágio, uma vez que me permitiu desenvolver confiança na execução de tarefas e, sobretudo, assumir a responsabilidade associada às mesmas, enquanto membro de uma equipa e futura farmacêutica.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Receitas manuais**

Apesar de representarem uma pequena fração dos atendimentos, existem ainda algumas exceções que permitem a prescrição de medicamentos através de receitas manuais. De acordo com a Portaria n.º 224/2015, a prescrição de medicamentos por via manual justifica-se em caso de falência do sistema informático, prescrição ao domicílio, inadaptação fundamentada pelo prescriptor ou em outras situações, até um máximo de 40 receitas médicas por mês<sup>3</sup>.

Nestes casos, é necessário identificar um conjunto de elementos para conferir a sua validade e autenticidade, nomeadamente o número da receita manual, a identificação do local de prescrição, a vinheta identificativa do prescriptor, a identificação do utente e da respetiva entidade financeira responsável e número de beneficiário, quando aplicável. Adicionalmente, é necessário confirmar a validade da receita, a assinatura do prescriptor e a ausência de rasuras. Relativamente ao medicamento prescrito, deve ser utilizada a denominação comum internacional da substância ativa, identificando a dosagem, forma farmacêutica, dimensão da

embalagem e número de embalagens<sup>3</sup>. A receita pode ainda incluir a referência ao regime especial de comparticipação de medicamentos. Além do Sistema Nacional de Saúde, existem organismos de comparticipação de medicamentos e produtos de saúde, em função dos beneficiários ou em função das patologias ou de grupos especiais de utentes. Desta forma, o atendimento tornava-se mais moroso devido à complexidade de critérios a verificar, ao desconhecimento em relação aos regimes de comparticipação e respetiva identificação no sistema informático, assim como o facto de a caligrafia ser, em alguns casos, de difícil compreensão.

Por todos os motivos supramencionados, senti maior insegurança e dificuldade nos atendimentos em que fui confrontada com receitas manuais, uma vez que a probabilidade de cometer erros, tanto na verificação da validação receita como na dispensa de medicamentos, é substancialmente superior.

### **2.2.2. Insegurança no atendimento**

O início do atendimento ao público foi, indubitavelmente, o período de estágio em que senti maior insegurança. Esta insegurança esteve essencialmente associada ao desconhecimento de alguns dos produtos comercializados, do nome comercial de alguns medicamentos, da sua localização na farmácia, bem como à limitação de conhecimentos em relação a determinadas áreas, produtos e procedimentos informáticos. O receio de cometer erros e não realizar o devido aconselhamento com a transmissão de todas as informações necessárias, ou os produtos mais adequados no caso de atendimentos que requeriam intervenção farmacêutica, representaram a principal dificuldade no atendimento ao público.

Os obstáculos com que me deparei conduziram, por vezes, a uma duração de atendimento mais prolongada e levaram-me a recorrer frequentemente à ajuda dos colegas. Porém, sendo o estágio um processo de aprendizagem, é importante procurar transformar estas lacunas numa oportunidade de alargar conhecimentos e aperfeiçoar competências. Com o decorrer do tempo e com o apoio imprescindível da equipa técnica, tive a possibilidade de me familiarizar com os medicamentos e produtos de saúde disponíveis na farmácia, com o sistema informático e colocar em prática os conhecimentos adquiridos. Este processo permitiu-me desenvolver a capacidade de escutar atentamente os utentes, responder às suas necessidades e solicitações e construir a confiança necessária para desempenhar o meu papel da forma mais profissional possível.

## **2.3 Oportunidades**

### **2.3.1. Formações**

O setor farmacêutico caracteriza-se por uma área em evolução contínua, onde constantemente entram novos produtos no mercado. Neste sentido, o farmacêutico comunitário contacta com um vasto leque de medicamentos e produtos de saúde diariamente, tendo a necessidade da realização de formações regularmente, de forma a manter uma atualização contínua nas diversas áreas de atuação, com vista a satisfazer as diferentes necessidades dos utentes.

Durante o estágio, tive a oportunidade de participar em várias formações dadas por delegados representantes de diversos laboratórios. Na farmácia, assisti a formações da Pharma Nord sobre osteoartrose e suplementação, da Cantabria e da Elancyl sobre produtos cosméticos, da Dulcosoft<sup>®</sup> sobre a aplicação das diferentes formas farmacêuticas dos respetivos dispositivos médicos, entre outros. Adicionalmente, pude assistir a formações online da Gedeon Richter sobre a evolução natural da contraceção e da PiLeJe sobre a microbiota intestinal, os probióticos e o papel do farmacêutico. Estas formações têm como objetivo expor os produtos e as patologias para as quais estão indicados, assim como a respetiva abordagem.

Assim, considero que as formações se revestem de extrema importância, uma vez que, para além de promoverem o contacto com diversos produtos, marcas e laboratórios, permitem a aquisição e consolidação de novos conhecimentos e a sua aplicabilidade no atendimento ao público. Ao proporcionarem a atualização da informação sobre diferentes produtos, estas formações contribuem para um melhor aconselhamento tendo em conta as melhores opções existentes.

### **2.3.2. Serviços disponibilizados pela farmácia**

Tal como referido anteriormente, a FC constitui um local de prestação de cuidados de saúde, caracterizada pela acessibilidade e proximidade à população. Nesse sentido, os serviços disponibilizados pela farmácia têm vindo a intensificar-se e diversificar-se com vista a promover a saúde e o bem-estar da população.

A FSJ dispõe de um gabinete destinado à prestação de serviços farmacêuticos, nomeadamente à administração de injetáveis e à medição de parâmetros bioquímicos, tais como a pressão arterial, a glicémia, o colesterol total e os triglicéridos. Estes serviços permitem um diálogo mais íntimo com os utentes, proporcionando uma maior disponibilidade para questionar e perceber se o utente está cumprir corretamente o plano terapêutico prescrito pelo médico. Semanalmente, são realizadas consultas de nutrição com uma

nutricionista do programa EasySlim®. Sendo a nutrição uma área que tem assumido cada vez mais importância no seio da população e devido à evidência crescente relativamente ao impacto que a alimentação tem na saúde, a associação entre a prestação de cuidados pela FC e a nutrição, torna-se impreterível. Enquanto local de referência a nível de dermocosmética, a FSJ conta ainda com sessões de aconselhamento com conselheiras de diferentes marcas de produtos cosméticos.

Face ao contexto pandémico em que ainda vivemos, as farmácias passaram também a realizar testes rápidos de antigénio (TRAg) para a COVID-19. O aumento da recomendação da testagem para a COVID-19 conduziu, por sua vez, à comparticipação dos testes realizados nas farmácias pelo Estado. A disponibilização deste serviço exigiu o desenvolvimento de novas metodologias e processos envolvidos na sua realização, desde a gestão da plataforma de agendamento dos testes, a verificação da elegibilidade à comparticipação do teste, a sua realização propriamente dita, a gestão dos materiais necessários, a comunicação dos resultados, até à validação e organização da faturação dos mesmos. Posto isto, considero que a realização de TRAg, enquanto serviço pelo qual o farmacêutico comunitário está responsável, conferiu um valor acrescido ao meu estágio na medida em que tive a oportunidade de participar nestes procedimentos e desenvolver novas competências quer em relação às tarefas desempenhadas quer em relação à comunicação de informação relativamente à COVID-19. Importa ainda referir a importância que este serviço representa no combate à pandemia da COVID-19, colocando em evidência a capacidade de adaptação das farmácias face às adversidades, de forma a responder às necessidades da comunidade.

Em suma, a oportunidade de desempenhar e acompanhar os diversos serviços farmacêuticos disponibilizados pela farmácia contribuiu significativamente para tornar o estágio em FC uma experiência mais proveitosa e enriquecedora.

### **2.3.3. Medicamentos manipulados**

Os medicamentos manipulados incluem fórmulas magistrais, preparadas segundo prescrição médica para um determinado doente, ou preparados oficinais, elaborados de acordo com indicações compendiais<sup>4</sup>, com o objetivo de colmatar algumas lacunas existentes no mercado farmacêutico. Apesar de, atualmente, a prescrição de medicamentos manipulados ser pouco frequente, existem ainda situações que exigem a preparação de formulações que satisfaçam as necessidades dos utentes. Em particular, a necessidade de adaptação da dosagem ao doente em causa, nomeadamente em formulações para a população pediátrica e para aplicação tópica.

A preparação e a dispensa de medicamentos manipulados é uma função e responsabilidade do farmacêutico e, por esse motivo, a FSJ possui um laboratório devidamente equipado, assim como um *software*, o SoftGaleno®. Este permite gerir toda a informação relativa à preparação de manipulados, tal como o preenchimento da ficha de preparação do manipulado, a determinação do respetivo preço de venda ao público e a gestão do *stock* de matérias-primas e material de acondicionamento disponíveis na farmácia. Durante o estágio tive a oportunidade de realizar a preparação de uma fórmula magistral, uma pomada constituída por vaselina e enxofre para o tratamento da escabiose (sarna). Desta forma, foi possível aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos em determinadas unidades curriculares do MICF e contactar diretamente com esta que é uma prática ainda recorrente no âmbito da FC.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Realização de testes rápidos de antigénio para a COVID-19**

O início do estágio curricular em FC coincidiu com o final das festividades da época natalícia e da passagem de ano, conduzindo a um aumento exponencial da procura e da realização de TRAg para a COVID-19. Apesar de este serviço ter representado uma oportunidade no decorrer do estágio, a quantidade de testes realizada diariamente revelou-se também uma ameaça.

A logística inerente à realização dos TRAg exigiu um número acrescido de tarefas para a farmácia, tal como descrito anteriormente. De forma a distribuir o acrescido volume de trabalho que a sua realização implicou, foi fundamental incluir os estagiários neste processo, contribuindo para a eficiência e celeridade das tarefas. Não obstante, o primeiro mês de estágio ficou limitado à realização de tarefas relacionadas com os TRAg, comprometendo a duração da aprendizagem quer nas tarefas de *back office*, quer no atendimento ao público, o que representou uma ameaça ao aproveitamento global do estágio.

### **2.4.2. Automedicação**

Atualmente, a preponderância e a influência que as tecnologias têm vindo a desenvolver no comportamento das pessoas é amplamente conhecida. O acesso a um número cada vez maior de fontes de informação, muitas vezes insuficientes ou pouco fidedignas a nível técnico-científico, tem vindo a incentivar a automedicação.

No decorrer do estágio constatei que a farmácia é, em muitos casos, percecionada como um ponto de comércio ao invés de um estabelecimento de prestação de cuidados de saúde. Da mesma forma, a dispensa de medicamentos é encarada como a única competência do



farmacêutico. Assim, torna-se cada vez mais frequente os utentes recorrerem a motores de busca para a procura de soluções baratas e eficazes em detrimento do aconselhamento e acompanhamento de um profissional de saúde qualificado. Desta forma, são recorrentes os pedidos de cedência de medicamentos sujeitos a receita médica, como antibióticos ou antidepressivos, sem a respetiva receita, ou da cedência de medicamentos não sujeitos a receita médica sem que os utentes sintam a necessidade de expor a situação ou solicitar a intervenção do farmacêutico. Em muitos casos, os utentes dirigem-se à farmácia com ideias e solicitações pré-definidas, negligenciando a utilização racional dos medicamentos e a informação transmitida pelo farmacêutico.

A automedicação é uma prática cada vez mais comum, fazendo com que a banalização da toma de medicamentos e do papel do farmacêutico na saúde pública representem uma crescente ameaça ao setor. Neste sentido, considero que o farmacêutico, enquanto especialista do medicamento e profissional de saúde, deve promover a utilização responsável do medicamento, recorrendo a um aconselhamento simples e assertivo, que demonstre segurança na informação prestada, de forma a construir relações de confiança com os utentes, aumentar a literacia em saúde e promover a valorização do papel do farmacêutico.

### **3. Casos Clínicos**

#### **Caso Clínico I**

Uma utente do sexo feminino, com aproximadamente 30 anos, dirige-se à farmácia solicitando uma solução para o tratamento de uma infeção urinária que tem vindo a desenvolver.

Perante esta situação, questionei a utente sobre os sintomas que apresentava e se era uma situação frequente, dada a sua facilidade em identificar a etiologia do problema. A utente referiu que sentia ardor ao urinar, vontade urgente e frequente de urinar e em pequenas quantidades. Acrescentou ainda que desenvolvia infeções urinárias com alguma regularidade. Questionei ainda se a utente tinha desenvolvido febre ou se apresentava sangue na urina, ao qual a utente respondeu que não. Face aos sintomas expostos, constatei que se tratava de uma infeção urinária ligeira e recomendei a toma de Rotercysti® 500mg, 2 comprimidos 2 vezes ao dia. Tratando-se de um medicamento tradicional contendo extrato de folhas de *Arctostaphylos uva-ursi*, também designada de Uva-ursina, o Rotercysti® é indicado para o tratamento de sintomas ligeiros de afeções do trato urinário. Tendo em conta a regularidade com que a utente desenvolvia infeções urinárias, sugeri a toma de Cranberry®, um suplemento contendo Arando vermelho, eficaz na prevenção de infeções do trato urinário, conjuntamente com a

Equinácia e a Vitamina C que contribuem para o correto funcionamento do sistema imunitário. Adicionalmente, alertei para a importância da ingestão de líquidos, de forma regular e em elevada quantidade e da utilização de um produto de higiene íntima. Nesse sentido, aconselhei a utilização do Lactacyd® Antiséptico, indicado para a ocorrência de infeções urinárias. Por último, alertei a utente para a necessidade de consultar um médico em caso de persistência ou agravamento dos sintomas.

## **Caso Clínico 2**

Uma utente do sexo feminino desloca-se à farmácia com a sua filha de 11 anos, com uma receita de Advantan 1mg/g prescrita pelo pediatra. A mãe revelou-se preocupada e mostrou a vermelhidão e a erupção cutânea na palma da mão da criança, que surgiu algumas semanas após o regresso às aulas em janeiro, com a intensificação das medidas de controlo da propagação do COVID-19 e a obrigatoriedade de desinfeção regular das mãos.

Desta forma, verifiquei que se tratava de um eczema de contacto despoletado pela exposição repetida ao álcool gel, utilizado para a desinfeção das mãos. Procedi à dispensa do Advantan 1mg/g, contendo aceponato de metilpredisolona (0,1%) indicado para o tratamento de eczemas, na forma de pomada, uma vez que se tratava de um eczema localizado. Reforcei a indicação da aplicação da pomada, uma vez por dia até o desaparecimento do eczema, de preferência à noite para que esta permanecesse na pele e exercesse o efeito pretendido. Aconselhei ainda que a criança substituísse a utilização do álcool gel pela lavagem das mãos com um gel de mãos adequado e a aplicação do creme de mãos Bariéterm-CICA da Uriage® ao longo do dia, específico para a hidratação, proteção e reparação da pele exposta a agressões.

A utente quis ainda aproveitar para solicitar um produto para o prurido que sentia na zona do couro cabeludo com o aparecimento de caspa. Após observação das placas resultantes da descamação amarelada e oleosa no couro cabeludo, concluí que se tratava de um episódio de dermatite seborreica. Após explicar a etiologia desta condição à utente, aconselhei a utilização do Champô Queratorregulador da Uriage®, duas vezes por semana durante 4 semanas, seguido de uma vez por semana durante 2 semanas. Este champô contém ácido salicílico que promove a remoção das escamas através das suas propriedades queratolíticas, a combinação de lacto de zinco e piroctona olamina que limita a proliferação do fungo *Malassezia Fufur* e ainda associação da água termal com a TLR2-Regul que apaziguam a protegem o couro cabeludo. Para alternar com o champô de tratamento, recomendei a utilização de um champô neutro da mesma gama, o Champô Suave Equilíbrio da Uriage®.

### **Caso Clínico 3**

Uma utente do sexo feminino, com cerca de 60 anos, recorre à farmácia solicitando o Brufen® para uma dor no tornozelo. Refere que apesar de utilizar a meia elástica e aplicar Voltaren Emulgel®, tal como recomendado, a dor é persistente e precisa de algo mais forte.

Face ao exposto e tendo em conta a idade da utente, questionei a mesma em relação a patologias crónicas e medicação habitual. Após algumas questões e entre os medicamentos habituais, verifiquei que tomava apixabano, um anticoagulante oral. Desta forma, alertei a utente em relação à contra-indicação da administração concomitante de anticoagulantes orais e anti-inflamatórios não esteróides, como é o caso do ibuprofeno. Para aliviar a dor no tornozelo, recomendei a toma de Paracetamol 500mg, de 6 em 6 horas, e a aplicação de Reumon gel® na zona afetada. Expliquei que este continha etofenamato, com ação anti-inflamatória e analgésica, indicado para dores musculares e articulares. O facto de se apresentar como um gel de aplicação tópica permitia a penetração do princípio ativo na pele e a sua ação local, evitando a sua absorção sistémica e potenciais interação, assegurando a sua segurança. De seguida, lembrei ainda a importância de evitar sobrecarregar o tornozelo afetado e do repouso, de forma a facilitar o processo de recuperação. Por fim, referi que caso os sintomas persistissem ou agravassem, a utente deveria consultar um médico.

### **Caso Clínico 4**

Uma utente do sexo feminino, com aproximadamente 60 anos, dirige-se à farmácia com queixas de cansaço, com a sensação de pernas inchadas e pesadas associada a alguma dor e desconforto. De forma a expor melhor a situação, a utente mostra o edema dos membros inferiores, com as veias inchadas e visíveis.

Perante os sintomas associados à presença de varizes, comecei por referir a importância de exercitar e massajar as pernas frequentemente, descansar com as pernas elevadas e evitar situações que agravem os sintomas, nomeadamente a permanência em pé por longos períodos de tempo e o aumento de peso. A elevação das pernas é uma prática amplamente recomendada na medida em que permite facilitar a circulação sanguínea e diminuir o edema dos membros inferiores. Para o tratamento dos sintomas relacionados com a insuficiência venosa, aconselhei a toma de Daflon® 1000mg, 1 comprimido por dia. O Daflon® contém bioflavonóides, a diosmina e a hesperidina que, através da sua ação anti-inflamatória e atuação sobre a microcirculação venosa e sobre o retorno venoso se revelam eficazes no alívio da dor, da sensação de peso e do edema. De forma a complementar a ação do venotrópico, referi a importância da utilização de meias de compressão que, ao exercerem pressão na perna

facilitam a passagem do sangue através das veias e, conseqüentemente, o retorno venoso e a melhoria da sintomatologia associada. Dado o interesse manifestado, procedi à encomenda das meias de compressão, de acordo com as medidas corretas de comprimento e largura da perna da utente, garantindo um nível de compressão adaptado e uma melhor eficácia.

### **Caso Clínico 5**

Utente do sexo masculino, com cerca de 30 anos, recorre à farmácia com queixas de dor de garganta e tosse, com nariz “entupido”, corrimento nasal e espirros frequentes, com 3 dias de progressão.

Face aos sintomas expostos, constatei que se tratava de uma constipação e comecei por questionar o utente se sentia dor ao engolir, e se caracterizava a tosse como seca ou produtiva. O utente afirmou que sentia dor e que a tosse era produtiva com muita expetoração. Perguntei ainda se tinha desenvolvido febre, ao que o utente respondeu negativamente. Após a confirmação de ausência de doenças crónicas, recomendei as pastilhas Strepfen®, contendo 8,75mg de fluriprofeno com ação analgésica e anti-inflamatória, para o alívio da dor e inflamação da garganta. Para a congestão nasal, aconselhei a lavagem e limpeza nasal com água do mar esterilizada, Nasomar® Adulto, associada à aplicação de Vibrocil® para pulverização nasal, que combina a ação descongestionante da Fenilefrina com a ação anti-histamínica do Dimetindeno, atuando também no corrimento nasal e espirros. Aconselhei ainda a toma de Fluimucil® 600mg, de toma única diária, para o alívio da tosse produtiva através da ação mucolítica da acetilcisteína, que promove a fluidificação do muco das vias respiratórias, facilitando a sua expulsão. Adicionalmente, referi a importância da ingestão adequada de água que ajuda a diminuir da viscosidade das secreções, contribuindo para a sua excreção.

### **4. Considerações Finais**

O estágio curricular em FC representa a etapa final do MICF, permitindo a aplicação e desenvolvimento dos conhecimentos teórico-práticos adquiridos ao longo dos cinco anos de ensino. Este estágio revelou-se fundamental para complementar o meu percurso académico, uma vez que foi proporcionada a formação necessária para a minha evolução e adaptação à realidade da profissão farmacêutica no âmbito da FC.

A realização do estágio na FSJ veio a acrescentar um valor acrescido a esta etapa. Sendo esta uma farmácia que se rege pela excelência e pelo profissionalismo, a FSJ visa também a formação de futuros farmacêuticos devidamente instruídos e qualificados. A contribuição de toda a equipa para o processo de aprendizagem foi crucial para o desenvolvimento das

competências e autonomia necessárias para a execução de todas as tarefas inerentes à atividade farmacêutica, desde a gestão e logística interna da farmácia até à capacidade de resposta às diferentes necessidades dos utentes no atendimento ao público. Desta forma, foi possível constatar a importância da profissão farmacêutica na sociedade, na utilização racional dos medicamentos e produtos de saúde e na promoção da saúde pública. Assim, a atualização contínua de conhecimentos torna-se indispensável para fornecer o melhor aconselhamento e prestação de cuidados de saúde, contribuindo para a prevenção de problemas de saúde e para o sucesso das terapêuticas.

Em suma, o estágio na FSJ foi uma experiência incontestavelmente gratificante e enriquecedora, tanto a nível profissional como a nível pessoal. Resta-me apenas agradecer ao Dr. Paulo e a toda a equipa técnica por toda a dedicação e conhecimentos transmitidos e, principalmente, pela partilha do gosto pela profissão farmacêutica.

## 5. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Código Deontológico da Ordem dos Farmacêuticos**, 2021. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível na Internet: [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159\\_469595878620679aa0a805.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/documentos/0014300159_469595878620679aa0a805.pdf)
2. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **A Farmácia Comunitária**. [Acedido a 4 de julho de 2022]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>
3. **Portaria n.º 224/2015**, de 27 de julho. Diário da República n.º 144/2015 – I Série, 5037-5043. Ministério da Saúde.
4. **Portaria n.º 594/2004**, de 2 de junho. Diário da República n.º 129/2004 - I Série B, 3441-3445. Ministério da Saúde.

# **PARTE II**

## **Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar**

Serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

Coordenado pela Doutora Marília João Rocha

## **Lista de Abreviaturas**

CHUC – Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE

FH – Farmácia Hospitalar

GAL – Gestão, Aprovisionamento e Logística

HG – Hospital Geral

HUC – Hospital Universitário de Coimbra

SFH – Serviços Farmacêuticos Hospitalares

UCA – Unidade de Cirurgia e Ambulatório

UMIV – Unidade de misturas intravenosas

UPMNE – Unidade de preparação de medicamentos não estéreis



## I. Introdução

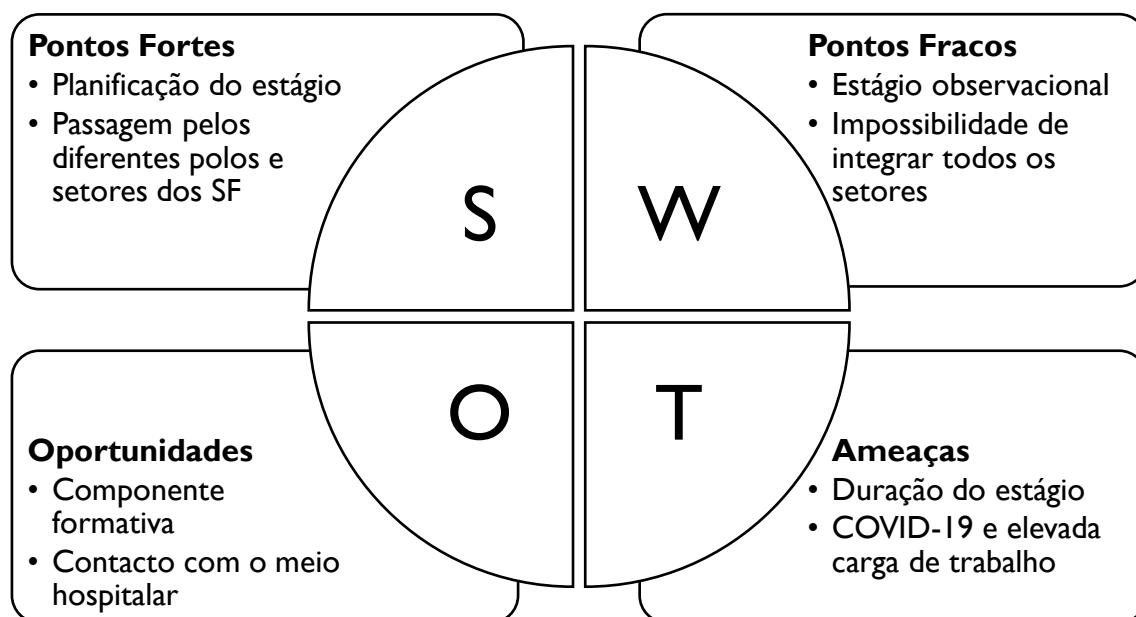
A Farmácia Hospitalar (FH), tal como o nome indica, é um serviço de saúde que compreende o conjunto de atividades desenvolvidas por farmacêuticos em ambiente hospitalar, nos diversos setores que compõem os Serviços Farmacêuticos Hospitalares (SFH). O farmacêutico hospitalar tem como principal função a gestão integrada dos medicamentos e produtos de saúde do hospital, promovendo a sua utilização de forma segura e eficiente, assegurando sempre o respeito pelos “7 Certos”: doente certo, medicamento certo, dose certa, via de administração certa, tempo de administração certo, com a informação e documentação certa<sup>1</sup>.

O estágio curricular no âmbito da FH foi realizado no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE (CHUC). Enquanto instituição do Serviço Nacional de Saúde, o CHUC tem como principal missão a prestação de cuidados de saúde diferenciados e de elevada qualidade a toda a população<sup>2</sup>. O CHUC é um centro hospitalar central e universitário dividido em diversos polos: os Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC), o Hospital Geral (HG), o Hospital Pediátrico, a Maternidade Bissaya Barreto, a Maternidade Daniel Matos e o Hospital Sobral Cid<sup>3</sup>. Em cada um dos quais, a existência do SFH fundamental para que seja assegurada a terapêutica medicamentosa a todos os doentes, a sua qualidade, eficácia e segurança, assim como, a promoção de investigação científica e do ensino<sup>4</sup>.

Os SFH do CHUC, coordenados pelo Dr. José António Feio, são constituídos por diferentes setores de atividade: Gestão, Aprovisionamento e Logística (GAL), Farmacotecnia, Ensaio Clínicos, Cuidados Farmacêuticos, Auditoria Interna e Sistema de Informação do Medicamento, fazendo também parte de Comissões Técnicas Hospitalares, nomeadamente da Comissão de Farmácia e Terapêutica. A dinâmica dos SFH tem por base uma equipa multidisciplinar constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes administrativos, cujas funções executadas se interligam e complementam em todas as etapas do circuito do medicamento<sup>4</sup>.

O estágio realizado no CHUC decorreu entre 2 de maio e 30 de junho de 2022, sob a orientação da Doutora Marília Rocha. Serve o presente relatório, estruturado sob a forma de uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*) para expor os aspetos que contribuíram para esta experiência, evidenciando as atividades executadas e os conhecimentos adquiridos e ao longo do estágio.

## 2. Análise SWOT



### 2.1. Pontos Fortes

#### 2.1.1. Planificação do estágio

O estágio curricular em Farmácia Hospitalar representa, na esmagadora maioria dos casos, o primeiro contacto dos alunos com esta área. Neste sentido, a Doutora Marília elaborou uma planificação de estágio que permitiu a cada um dos estagiários a rotatividade pelos diferentes setores dos SFH. Adicionalmente, foi disponibilizado o “Caderno de práticas tuteladas para estágio a realizar no CHUC” com o objetivo de definir os conteúdos e atividades que cada estagiário deveria desenvolver ao longo do estágio, contribuindo para uma participação ativa no processo de aquisição e consolidação de conhecimentos, de forma a alcançar os objetivos pretendidos. Este caderno incluía ainda fichas de atividades a executar pelo estagiário para a sua avaliação final. Para além das atividades propostas sobre os setores com que cada estagiário contactou, considero que a atividade referente aos Cuidados Farmacêuticos, nomeadamente a elaboração de um caso clínico sobre reconciliação terapêutica, assumiu especial importância no meu estágio em FH (Anexo I). A elaboração deste caso permitiu-me acompanhar o doente diariamente, explorar os programas informáticos SClínico e Sistema de Gestão Integrado do Circuito do Medicamento, consultar a história clínica do doente e a sua medicação habitual, os sinais vitais, exames e análises realizados, assim como alterações na prescrição da medicação. Com este trabalho foi possível verificar que existem, efetivamente, erros e discrepâncias na prescrição de medicamentos, nomeadamente na transferência de cuidados. Por conseguinte, pude constatar a importância

da presença de um farmacêutico junto dos doentes, responsável pela realização da reconciliação terapêutica no momento da admissão, transferência de cuidados e alta hospitalar.

### **2.1.2. Passagem por diferentes polos e setores dos SFH**

Tal como referido anteriormente, o estágio curricular em FH foi planificado de forma a que cada estagiário tivesse a oportunidade de passar pelos diferentes setores dos SFH. Desta forma, durante o primeiro mês de estágio estive no setor da Farmacotecnia, na Unidade de Preparação de Misturas Intravenosas (UMIV), na Unidade de Preparação de Medicamentos Não Estéreis (UPMNE) e na Radiofarmácia. No mês de junho integrei o setor GAL, desta vez no HG. Este setor divide-se na unidade de gestão e aprovisionamento e na unidade de distribuição (logística), sendo esta última a unidade em que estagiei neste setor. Esta rotatividade, permitiu-me não só contactar com diversas unidades funcionais dos SFH, como também conhecer diferentes polos do CHUC e, conseqüentemente, diferentes realidades e dinâmicas da profissão farmacêutica no meio hospitalar.

#### **2.1.2.1. UMIV e UPMNE**

A UMIV é uma unidade de preparação de estéreis, enquanto que a UPMNE se destina à preparação de não estéreis. A sala da UMIV é constituída por dois compartimentos, um compartimento onde é realizada a individualização inicial e a libertação final das preparações, e outro dividido em duas salas estéreis, onde são efetuadas as preparações dos medicamentos manipulados. Cada uma das salas apresenta uma câmara de fluxo laminar horizontal, que protege a preparação, e uma câmara de fluxo laminar vertical, que protege o manipulador e a preparação. Durante o estágio tive a oportunidade de assistir à preparação de vários manipulados, nomeadamente antifúngicos, medicamentos biológicos, soro autólogo, Remdesivir para infeção por COVID-19 e bolsas de nutrição parentérica destinadas à neonatologia e doentes da medicina intensiva. Assisti também ao processo de individualização e validação das prescrições pelos farmacêuticos e participei na elaboração de guias de preparação de bolsas de nutrição individualizadas ao doente, na rotulagem e na libertação dos lotes. Relativamente à UPMNE, as preparações são acompanhadas por um protocolo de execução e uma guia de produção, preenchida e supervisionada pelo farmacêutico responsável. Nesta unidade pude observar a preparação de papéis fortificantes do leite materno para suplementação proteica, soluções orais de vancomicina e de lidocaina com nistatina.

Durante o período em que estive neste setor, testemunhei ainda um processo de pedido de justificação clínica de um medicamento para um doente específico no âmbito da Farmacotecnia, em que era função do farmacêutico elaborar um protocolo de execução de

uma pomada com óxido de zinco, discriminando as quantidades específicas e as metodologias necessárias.

### **2.1.2.2. Radiofarmácia**

A radiofarmácia é a área da Farmacotecnia que se dedica à preparação de radiofármacos, compostos que resultam da incorporação de isótopos radioativos em moléculas medicamentosas, com o intuito de atingirem os órgãos-alvo e exercerem a sua ação como meio de diagnóstico e de tratamento de patologias diversas. O principal isótopo radioativo utilizado na medicina nuclear é o tecnécio-99 metastável ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Devido à contínua emissão de radiação, a proteção individual torna-se fundamental neste serviço, o que implica a utilização de câmaras revestidas de chumbo, proteções de seringas, e a realização da preparação dos manipulados durante o menor espaço de tempo possível.

O contacto com esta área hospitalar representa um ponto forte do meu estágio uma vez que me permitiu adquirir novos conhecimentos relativamente aos fundamentos teóricos inerentes à preparação de radiofármacos e respetivas aplicações clínicas, assim como aos ensaios de controlo de qualidade efetuados. Nesta área foi-me dada a oportunidade de consultar e interpretar os procedimentos de preparação de radiofármacos, efetuar os respetivos cálculos, rótulos e registos, assistir e auxiliar a preparação de diferentes radiofármacos, nomeadamente com Myoview<sup>TM</sup>, Ceretec<sup>TM</sup>, Osteosis<sup>TM</sup>, e a marcação de leucócitos que permitem localizar inflamações osteoarticulares.

### **2.1.2.3. Distribuição**

A unidade da distribuição do setor GAL é responsável por fornecer medicamentos e produtos de saúde a todo o hospital, de forma a garantir o correto cumprimento do plano farmacoterapêutico de doentes em regime de internamento, hospital de dia e em regime de ambulatório<sup>5</sup>. No HG, onde realizei o meu estágio neste setor, a distribuição de medicamentos não inclui o regime de ambulatório, com exceção da Unidade de Cirurgia de Ambulatório (UCA).

Nesta unidade, verifiquei o funcionamento dos diferentes tipos de distribuição realizados: a distribuição tradicional que consiste na reposição de *stocks* predefinidos dos diferentes serviços do hospital, a distribuição individual em que são fornecidos medicamentos em dose unitária para cada doente, para um período de 24h, e a distribuição especial de medicamentos sujeitos a legislação específica que diz respeito aos hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos. Em todos os tipos de distribuição, a validação das prescrições médicas pelo farmacêutico é um processo fundamental para assegurar a eficácia e segurança da terapêutica,

através da verificação da posologia, via e frequência de administração, duração do tratamento e possíveis interações. Através deste processo, é possível diminuir potenciais erros relacionados com a cedência e administração de medicamentos<sup>5</sup>. Nesse sentido, foi possível observar que este setor requer uma estreita comunicação e colaboração entre o médico que prescreve os medicamentos, o farmacêutico que valida a prescrição e o enfermeiro que procede à sua administração.

Durante o estágio assisti ao processo de validação de prescrições para distribuição em dose unitária, tive a oportunidade de participar ativamente na validação de prescrições para a UCA e também nos procedimentos de cedência e controlo de hemoderivados, estupefacientes e psicotrópicos, medicamentos inteiramente da responsabilidade do farmacêutico. Relativamente aos hemoderivados, preenchi o documento referente à sua requisição e cedência (Anexo 2), no qual consta o nome do hemoderivado cedido, quantidade, lote, fornecedor e o número de Certificado de Autorização de Lote do INFARMED, assinado e datado pelo farmacêutico responsável. No decorrer do estágio verifiquei o *stock* do cofre onde se encontram guardados os estupefacientes e psicotrópicos, ao qual apenas os farmacêuticos têm acesso, participei na reposição de *stocks* dos serviços do HG, em particular do Bloco Operatório e da UCA, assim como na verificação do boletim do Impresso Nacional da Casa da Moeda utilizado para a requisição destes medicamentos (Anexo 3). Participei ainda no controlo de *stocks* das enfermarias dos serviços do HG, uma vez que a sua gestão é também responsabilidade do farmacêutico. O estágio neste setor foi inequivocamente aquele em que desenvolvi maior autonomia e espírito crítico nas diversas atividades que executei, o que me permite concluir que foi o período de estágio mais desafiante.

## **2.2. Pontos Fracos**

### **2.2.1. Estágio observacional**

O estágio em FH caracteriza-se por um estágio essencialmente observacional. Na maioria dos setores, o estágio consistiu na observação das tarefas realizadas pelos farmacêuticos, uma vez que existem poucas funções que os estagiários possam exercer de forma autónoma. Tendo em conta que a atividade farmacêutica no meio hospitalar se reveste de extrema responsabilidade e requer experiência e conhecimentos acrescidos em diversas áreas, entende-se a necessidade do estágio consistir num período de formação e adaptação antes de ser possível a execução de tarefas. No entanto, considero que uma experiência mais prática, com a devida supervisão, teria sido mais proveitosa no sentido de consolidar conhecimentos adquiridos quer ao longo do percurso académico, quer ao longo do estágio curricular.

## **2.2.2. Impossibilidade de integrar todos os setores**

Tal como referido anteriormente, os SFH são compostos por inúmeras áreas de atividade farmacêutica. Nesse sentido, o contacto com todos os setores torna-se imprescindível para que a experiência conferida pelo estágio curricular, na formação de futuros farmacêuticos, seja o mais completa possível. Contudo, devido a diversos fatores, nomeadamente à extensa dimensão dos SFH do CHUC, ao facto de nem todos os setores reunirem condições para receber estagiários e à curta duração do estágio, tornou-se inoportável a realização do estágio em todas as áreas. De forma a colmatar esta lacuna, foram realizadas apresentações sobre os diferentes setores da FH pelos farmacêuticos responsáveis, para que todos os estagiários tivessem conhecimento do funcionamento dos setores com os quais não puderam contactar.

## **2.3. Oportunidades**

### **2.3.1. Componente formativa**

Ao longo do período de estágio, tive a oportunidade de assistir a apresentações sobre as diferentes áreas dos SFH, nomeadamente sobre Ensaios Clínicos, Gestão, Aprovisionamento de Logística e Farmacotecnia. Estas apresentações revelaram-se úteis na medida em que nos proporcionaram conceitos teóricos relativamente ao setor e as respetivas funções do farmacêutico em cada um deles.

Paralelamente, pude aprofundar conhecimentos relativamente à terapêutica com antibióticos, através da realização de um trabalho sobre o papel do farmacêutico no plano Stewardship, que em Portugal designado PAPA – plano de apoio à prescrição de antibióticos, definido pela Direção Geral de Saúde. Sendo a resistência antimicrobiana uma crescente ameaça à saúde pública, comprometendo a eficácia do tratamento de infeções bacterianas, a atuação do farmacêutico nesta temática torna-se imprescindível. Com a realização deste trabalho foi possível rever conteúdos lecionados em diferentes unidades curriculares, verificar os fundamentos inerentes à prescrição e validação de antibióticos, e ainda constatar a importância da intervenção dos farmacêuticos, e também dos estagiários, neste processo.

Durante o período em que integrei o setor da distribuição, assisti ainda a uma formação sobre o caplacizumab, o primeiro medicamento aprovado para o tratamento da púrpura trombocitopénica trombótica adquirida (PTTa), uma doença rara e potencialmente fatal, caracterizada por anemia hemolítica, trombocitopenia grave e isquemia orgânica<sup>6</sup>. Esta oportunidade colocou em evidência a importância da formação e atualização constante de

conhecimentos que a profissão farmacêutica requer em relação a novos medicamentos e terapêuticas, constituindo tanto um dever como uma necessidade do farmacêutico.

### **2.3.2. Contacto com o meio hospitalar**

A possibilidade de contactar com o meio hospitalar, caracterizado por uma dinâmica singular e distinta das restantes áreas profissionais da atividade farmacêutica, com as funções exercidas pelo farmacêutico no âmbito da FH, assim como com os restantes profissionais de saúde que integram a equipa multidisciplinar dos SFH e de todo o hospital, permitiu-me experienciar uma nova realidade e adquirir novas competências quer a nível técnico-científico quer no âmbito do relacionamento interpessoal. Adicionalmente, o contacto com os medicamentos de uso exclusivo em meio hospitalar permitiu-me alargar os meus conhecimentos em relação à sua aplicação, a meios de diagnóstico e a diversas patologias.

## **2.4. Ameaças**

### **2.4.1. Duração do estágio**

Os SFH e as funções desempenhadas pelos farmacêuticos hospitalares são diversos e revestem-se de elevado grau de exigência e complexidade. Por esse motivo, a duração do estágio curricular em FH torna-se insuficiente para a sua realização em todos os setores e durante o período de tempo necessário em cada um deles. Da mesma forma, a curta duração do estágio compromete a transmissão e aquisição de conhecimentos e o desenvolvimento de atividades necessárias para consolidação dos mesmos. Consequentemente, o estágio torna-se maioritariamente observacional, uma vez que não permite aplicar de forma prática e autónoma as competências adquiridas, reduzindo a possibilidade de explorar todas as oportunidades e experiências que este poderia proporcionar.

### **2.4.2. COVID-19 e elevada carga de trabalho**

No decorrer do período de estágio, os SFH do CHUC foram afetados por um número considerável de profissionais infetados por COVID-19, imprevisivelmente superior a qualquer outro período desde o início da pandemia. Desta forma, o reduzido número de profissionais presentes em cada setor traduziu-se numa elevada carga de trabalho para os farmacêuticos que asseguravam os serviços. Esta situação representou, na minha opinião, uma ameaça ao meu estágio uma vez que a sobrecarga de trabalho conduziu a um cansaço acrescido sobre a maioria dos farmacêuticos e, consequentemente, a uma menor disponibilidade para a partilha de conhecimentos. Este obstáculo comprometeu ainda a integração de estagiários nos setores

que não reuniam as condições necessárias para os receber e, por conseguinte, o aproveitamento global do estágio.

### **3. Considerações Finais**

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é um curso multidisciplinar que permite a formação de farmacêuticos capazes de desempenhar diversas funções e enveredar por diferentes saídas profissionais. Dentro do vasto leque de opções disponíveis, decidi optar pela realização do estágio em FH com o objetivo de conhecer mais aprofundadamente esta área que considero tão importante. Apesar de muitas vezes não receber o devido reconhecimento, o farmacêutico hospitalar é um profissional de saúde responsável não só pelo circuito do medicamento como também pela prestação de cuidados de saúde centrados no doente, revelando-se uma peça fundamental nos serviços hospitalares e na sociedade.

O estágio curricular em FH permitiu-me alargar os meus conhecimentos em relação às funções exercidas pelo farmacêutico no meio hospitalar, à complexidade organizacional de toda a estrutura dos SFH e respetivas unidades funcionais, assim como relativamente a patologias, métodos de diagnóstico e medicamentos de uso exclusivo hospitalar. Contribuiu ainda para constatar que são fatores cruciais para todo o processo de desenvolvimento da profissão farmacêutica na promoção de cuidados de saúde: a dinâmica da equipa multidisciplinar dos SFH, a comunicação e colaboração entre os farmacêuticos e todos os profissionais de saúde do hospital, assim como a contínua formação e atualização de conhecimentos.

Em suma, considero que esta foi uma experiência muito enriquecedora, tanto a nível pessoal como a nível académico, que me concedeu a oportunidade integrar esta realidade profissional e conhecer esta vertente da atividade farmacêutica.



#### 4. Referências Bibliográficas

1. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Caítulo I: Processos de Suporte.** (2018) 3–75.
2. CENTRO HOSPITALAR E UNIVERSITÁRIO DE COIMBRA, EPE - **Regulamento Interno do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE.** 2012. [Acedido a 16 de junho de 2020]. Disponível na Internet: [https://www.chuc.minsaude.pt/media/Regulamento\\_Interno/Regulamento\\_Interno\\_CHUC\\_-\\_Homologado\\_SES\\_2020.pdf](https://www.chuc.minsaude.pt/media/Regulamento_Interno/Regulamento_Interno_CHUC_-_Homologado_SES_2020.pdf)
3. DECRETO-LEI n.º 30/2011. D. R. I Série. 30 (2 de março de 2011) 1274–1277.
4. BROU, M., FEIO J., MESQUITA, E., RIBEIRO, R., BRITO, M., CRAVO, C., PINHEIRO E. **Manual da Farmácia Hospitalar.** Ministério da Saude. 69 (2005).
5. ORDEM DOS FARMACÊUTICOS - Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar. **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar, Capítulo D: Distribuição.** (2021) 5–34.
6. SANOFI - **Púrpura Trombocitopénica Trombótica adquirida (PTTa).** 2022. [Acedido a 30 de julho de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.sanoficonecta.com.br/doencas/doencas-do-sangue/ptta-purpura-trombocitopenica-trombotica-adquirida>

## 5. Anexos

### Anexo I – Caso Clínico

#### RSC| PU XXXXXXXXX

- Data Nascimento:** 08/09/1934 (87 anos)
- Serviço Internamento:** Medicina Interna      **Entrada:** 28/05/2022      **Saída:** 02/06/22
- Diagnóstico** Dispneia
- Sinais Vitais**  
TA: 134 - 68 mmHg  
FC: 103 bpm  
T: 37,1  
SatO2: 97
- Exames Complementares:**  
**SU:**  
GSA (MAD): pH 7.435; pCO2 33.6; pO2 117; HCO3 22.1; Hb 10.8; sO2 97.9; Na 134.4; K 3.98; Glic 119; Lact 1.76  
**Geral:**  
- Raio X/Torax: pneumonia bilateral, com extensa hipotransparência à direita. Derrame pleural direito.  
- Análises: Glicose 121; AU 20.7 e Creat 1.04; Na 139 e K 4.1; Cl 105; hipoproteinemia; Ca 8.1; Osm 282; LDH 207; sem alt. da enz. hepática; CK 397; PCR 9.85; PCT 5.79 ; Leuco 4.5 e PMN 3.8; Hb 9.5; Plaquetas 113; TP 17.1, INR 1.45; APTT 34.7  
- Zaratogato COVID positiva, Influenza A + B/RSV RNA Qualitativo negativa.
- Tratamento médico:**  
Problemas do doente:
  - Hipertensão arterial e Doença de Parkinson
  - Insuficiência respiratória tipo I (dispneia)
  - Pneumonia devido à infeção por COVID-19
  - Insuficiência cardíaca descompensada (diagnosticada pelo derrame pleural)

### 7. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO

Medicamento	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OB S
Amoxicilina 1000 mg + Ácido Clavulânico 200 mg Pó sol inj Fr IV	Pó sol inj	1200	IV	8/8 h	6 h - 14 h - 22 h	3	
Azitromicina 500 mg Pó sol inj Fr IV	Pó susp ij	500	IV	Id	9 h	1	*
Levodopa 200 mg + Carbidopa 50 mg Comp LP	Comp. LP	1	Oral	2 id	8 h - 20 h	2	
Trazodona 100 mg Comp	Comp.	100	Oral	Id	23 h	1	
OXazepam 7,5 mg Comp	Comp.	7.5	Oral	Id	22 h	1	
Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV	Sol. inj.	1000	IV	SOS3	Até 3id	3	
Donepezilo 5 mg Comp	Comp.	5	Oral	Id	23 h	1	
Furosemida 40 mg Comp	Comp.	40	Oral	Id	7 h	1	
Enoxaparina sódica 40 mg/0.4 ml Sol inj Ser 0.4 ml SC	Sol. inj.	40	SC	Id	19 h	1	
Brometo de ipratrópio 20 µg/dose Sol pressu inal Recip pressu 200 dose(s)	Sol. press	40	In	12/12h	9 h - 21 h	0.02	*
Salbutamol 100 µg/dose Susp pressu inal Recip pressu 200 dose(s)	Susp. pres	100	In	2 id	9 h - 21 h	0.01	*
Pantoprazol 40 mg Pó sol inj Fr IV	Pó sol inj	40	IV	id	9 h	1	
DEXAmetasona, fosfato sódico 5mg/1ml Sol inj Fr 1ml IArticular IM ISsinovial IV	Sol. inj.	6	IV	id	9 h	2	
Fosfato monopotássico 136.13 mg/ml Sol inj Fr 10 ml IV	Sol. inj.	1	IV	12/12h	9 h - 21 h	2	
Oxigénio 100 % Gás inal Recip criogen 16000 l Inalatória	Gás inal.	1	In	SOS1	Até 1id	1	
Carbonato de cálcio 1500 mg + Colecalciferol 400 U.I. Comp eferv	Comp. ef	1	Oral	Id	17h	20	

\*Todos os dias a partir de 28/05/22 com término ao fim de 1 dia de administração

## 1. Orientação Terapêutica a prosseguir

No momento da alta, o doente deve cumprir mais 3 dias de Amoxicilina + Ácido Clavulânico, de forma a fazer corretamente a antibioterapia iniciada durante o internamento no SU.

**Inicia** medicação para HTA que, apesar de diagnosticada, não estava ser controlada com terapêutica anti-hipertensora (Perindopril), para a insuficiência cardíaca diagnosticada no contexto do internamento (Lasix), medicação anticoagulante (Apixabano) e ainda carbonato de cálcio + colecalciferol para a correção de carências de cálcio e vitamina D.

Além disso, **mantém** a toda a medicação que fazia para a doença de Parkinson e perturbação depressiva: Donepezilo, Quetiapina, Trazodona, Oxazepam e Levodopa + Carbidopa + Entacarpona.

## 2. Tabela Terapêutica – AMBULATÓRIO EXTERNO

Nome Comercial	FF	Dose	Posol.	Nº emb	OBS
<b>Amoxicilina + Ácido Clavulânico (100mg + 200mg)</b>	Comp	1200	12/12h		Durante 3 dias
<b>Perindopril 2,5mg</b>	Comp	2,5	id		Ao Peq. Alm
<b>Lasix (furosemida) 40mg</b>	Comp	40	id		PA
<b>Apixabano 5mg</b>	Comp	5	2id		Manhã e noite
<b>Carbonato de cálcio + colecalciferol (1500mg + 400UI)</b>	Comp	1	id		-
<b>Donepezilo 5mg</b>	Comp	5	id		-
<b>Quetiapina 25mg</b>	Comp	25	1d		-
<b>Tazodona 100mg</b>	Comp	100	1d		-
<b>Oxazepam 15mg</b>	Comp	15	1d		-
<b>Levodopa + Carbidopa + Entacarpona 150mg + 37,5mg + 200mg</b>	Comp	387,5	id		-

## 3. Reconciliação terapêutica

História da doença atual	Antecedentes pessoais
<p>Doente entra no SU a 26/05/2022 com <b>queixas</b> de dispneia e febre com início 2 dias antes.</p> <p>Objetivamente doente emagrecido, anquilosado e secreções oculares bilateralmente. Na gasimetria arterial doente com <b>insuficiência respiratória e hipocapnia</b> (pCO<sub>2</sub> 33.6; pO<sub>2</sub> 117). Analiticamente, <b>elevação dos parâmetros inflamatórios</b> (PCR 9,85, PCT 5,79), zaragatoa <b>SARS-CoV2 positiva</b>, e radiografia torácica com <b>pneumonia bilateral e derrame pleural direito</b>.</p> <p>Foi assumido diagnóstico de <b>pneumonia SARS-CoV2 com sobreinfecção com insuficiência respiratória hipoxêmica e insuficiência cardíaca descompensada</b>.</p> <p>Doente iniciou <b>antibioterapia</b> com amoxicilina+ácido clavulânico e azitromicina e <b>oxigenioterapia</b></p>	<p><b>Antecedentes patológicos</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- FRCV: HTA</li><li>- Glaucoma</li><li>- Parkinsonismo</li><li>- Perturbação depressiva</li></ul> <p><b>Medicação habitual:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Donepezilo 5mg</li><li>- Quetiapina 25mg</li><li>- Trazodona 100mg</li><li>- Oxazepam 15mg</li><li>- Levodopa + Carbidopa + Entacarpona, 150 mg + 37.5 mg + 200 mg 2id</li></ul> <p><b>Alergias:</b> sem registos.</p> <p><b>Estado vacinal:</b> 4 doses de COVID. Vacinada a gripe. Não vacinado para pneumonia.</p>

Admissão hospitalar	Transferência de cuidados	Alta hospitalar
<p><b>Alterações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Redução da dose de trazodona de 100mg para 50mg</li> <li>- Redução da dose de Levodopa + Carbidopa e suspensão da Entacaropona</li> <li>- Não prescreveu Quetiapina nem Oxazepam</li> </ul> <p>Deveria ser contactado o médico do SU para esclarecer o <u>motivo alteração das doses da terapêutica habitual do doente</u></p>	<p>Dia 28/05/2022 o doente da SU para a ser internado na <b>Medicina H</b> para continuação dos cuidados.</p> <p><b>Alterações:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Em relação à medicação habitual do doente, na medicina interna foram <b>mantidos</b> os medicamentos prescritos no SU e <b>acrescentado</b> o oxazepam que o doente já tomava. Foi aumentada a dose de Levodopa + Carbidopa.</li> <li>- <b>Suspensão</b> da Acetilsisteína, Budesonida e Metilprednisolona (medicação de rápida atuação para dispneia e pneumonia).</li> <li>- <b>Introdução</b> de Oxigénio para insuficiência respiratória e Dexametasona para controlar inflamação.</li> <li>- Não foi continuada a <b>furosemida</b> para IC. Mais tarde (30/05/22), a furosemida volta a ser prescrita devido a IC descompensada.</li> </ul>	<p>No dia 02/06/22 o doente reúne condições para receber alta hospitalar.</p> <p>No momento da alta, o doente:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Suspende</b> a medicação para o controlo da pneumonia e infeção por Sars-Cov, uma vez que esta está controlada: Brometo de ipratrópio 20 µg/dose, Salbutamol 100 µg/dose, Oxigénio 100 % Gás inal, Dexametasona, fosfato sódico 5mg/l ml.</li> <li>- <b>Mantém</b> a toda a medicação que fazia para a doença de Parkinson e perturbação depressiva, nas mesmas doses, antes da admissão hospitalar: Donepezilo, Quetiapina, Trazodona, Oxazepam e Levodopa + Carbidopa + Entacaropona.</li> <li>- Deve <b>cumprir</b> mais 3 dias de Amoxicilina + Ácido Clavulânico, de forma a fazer corretamente a antibioterapia iniciada durante o internamento no SU. A Azitromicina é <b>suspensa</b>.</li> <li>- <b>Suspende</b> Enoxaparina sódica 40 mg/0.4 ml IV e <b>inicia</b> anticoagulante oral Apixabano 5mg para prevenção de TEV.</li> <li>- <b>Inicia</b> medicação para a insuficiência cardíaca diagnosticada no contexto do internamento: Furosemida.</li> <li>- <b>Inicia</b> carbonato de cálcio + colecalciferol para a correção de carências de cálcio e vitamina D.</li> <li>- <b>Inicia</b> medicação para HTA que, apesar de diagnosticada, não estava ser controlada com terapêutica anti-hipertensora: Perindopril.</li> </ul>
<p><b>Interações:</b></p> <p>Os medicamentos para a doença de Parkinson e perturbação depressiva podem interagir entre si e provocar alteração da frequência cardíaca e do efeito terapêutico. Contudo, o doente apresenta valores de FC normais e sintomas de Parkinson controlados. A Furosemida pode interagir com a medicação habitual do doente pode provocar diminuição dos valores de pressão arterial. Porém, estes valores mantiveram-se estáveis.</p>	<p><b>Alterações relevantes:</b></p> <p>Porquê alteração da medicação para Parkinson (dose de levodopa + carbidopa e entacarpina)?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cumprimento da tabela terapêutica do SU.</li> </ul> <p>Porquê suspensão da Quetiapina?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cumprimento da tabela terapêutica do SU.</li> </ul> <p>Porque é que a Furosemida prescrita no SU para IC apenas foi retomada 2 dias depois do internamento na medicina H?</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Omissão na transferência SU -&gt; MI</li> </ul> <p>Sem haver o controlo das tabelas de prescrição, o médico da MI assume a tabela de prescrição do SU que não continha quetiapina nem entacarpina, sem saber medicação habitual do doente. A furosemida foi omitida na transferência de cuidados e apenas dia 30 voltou a ser prescrita (fim de semana 28/29).</p>	
<p><b>Observações:</b> o doente tem HTA e apresenta IC descompensada mas sem medicação habitual para estas patologias.</p>	<p><b>Observações:</b> A antibioterapia para pneumonia foi mantida corretamente. Foram mantidos também os broncodilatadores para dispneia. Durante o internamento foi ainda prescrito <b>paracetamol</b> para infeção COVID-19 e <b>pantoprazol</b> para proteção gástrica do doente. Foram prescritos medicamentos em função de alterações analíticas, nomeadamente vitamina D.</p>	


## **Conclusão**

Com a realização deste caso clínico foi possível observar, com um caso verídico, o papel do farmacêutico no âmbito da reconciliação terapêutica em meio hospitalar. O doente foi admitido no SU, posteriormente foi transferido para a MI onde ficou internado para a continuação de cuidados e finalmente recebeu alta hospitalar. Em cada um destes momentos a medicação administrada ao doente sofreu alterações, desde a medicação habitual até à medicação para o tratamento da pneumonia provocada pela infeção por COVID-19. Importa referir que a furosemida já tinha sido iniciada no SU e apenas foi administrada ao doente na MI 2 dias após o internamento. No momento da alta, para além da medicação habitual o doente inicia nova terapêutica medicamentosa.

Neste sentido, a avaliação da medicação prescrita por um farmacêutico poderia contribuir para evitar discrepâncias nos medicamentos prescritos, nomeadamente a furosemida, e alertar para os efeitos de eventuais interações. No momento da alta, era importante o farmacêutico explicar ao doente (ou neste caso ao cuidador, uma vez que o doente está num lar e é totalmente dependente) o motivo da nova medicação prescrita e novos cuidados a ter: cumprimento do regime posológico, monitorização da pressão arterial, implicações do diagnóstico de IC, monitorização do INR devido à prescrição do apixabano, cuidados em relação à alimentação e interação com outros medicamentos (ex: AINEs) e a importância de cumprir o antibiótico durante mais 3 dias. Em suma, este caso clínico reflete a importância da diferença que a reconciliação terapêutica realizada por um farmacêutico tem no controlo da doença, na terapêutica e, conseqüentemente, na saúde do doente.

**Anexo 2 – Documento para a requisição, distribuição e administração de medicamentos hemoderivados.**

Número de série 3136053 VIA FARMÁCIA



**MEDICAMENTOS HEMODERIVADOS**  
REQUISIÇÃO/DISTRIBUIÇÃO/ADMINISTRAÇÃO  
*(Arquivar pelos Serviços Farmacêuticos<sup>1)</sup>)*

HOSPITAL \_\_\_\_\_  
SERVIÇO \_\_\_\_\_

Médico _____ <i>(Nome legível)</i> N.º Mec. ou Vinheta _____ Assinatura _____ Data ____/____/____	<b>Identificação do doente</b> <i>(nome, n.º de identificação civil, n.º do processo, n.º de utente do SNS)</i>  [Por etiqueta auto-adesiva, coligada ao outro. Enviar tantos autocolantes, com identificação do doente, quantas as unidades requisitadas.]	<b>QUADRO A</b>		
<b>REQUISIÇÃO/JUSTIFICAÇÃO CLÍNICA</b> <i>(a preencher pelo médico)</i>				
Hemoderivado _____ <i>(Nome, forma farmacêutica, via de administração)</i> Dose/Frequência _____ Duração do tratamento _____ Diagnóstico/Justificação Clínica _____		<b>QUADRO B</b>		
<b>REGISTO DE DISTRIBUIÇÃO N.º</b> ____/____ <i>(a preencher pelos Serviços Farmacêuticos)</i>				
Hemoderivado/dose	Quantidade	Lote	Lab. origem/Fornecedor	N.º Cert. INFARMED
Enviado ____/____/____ Farmacêutico _____			N.º Mec. _____	
<i>1) Excecionalmente, o plasma fresco congelado líquido poderá ser distribuído e ter registo e arquivar nos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</i>				
Recebido ____/____/____		Serviço requisitante <i>(Assinatura)</i> _____		N.º Mec. _____
<b>I. Instruções relativas à documentação:</b>				
A requisição, constituída por <b>2 vias (VIA FARMÁCIA e VIA SERVIÇO)</b> , é enviada aos Serviços Farmacêuticos após preenchimento dos Quadros A e B pelo serviço requisitante. O Quadro C é preenchido pelos Serviços Farmacêuticos. <b>VIA SERVIÇO</b> – A preencher pelo serviço requisitante e arquivar no processo clínico do doente. <b>VIA FARMÁCIA</b> – Permanece em arquivo nos Serviços Farmacêuticos. <i>Excecionalmente a distribuição e registo do plasma fresco congelado líquido, bem como o arquivo da via farmácia, poderá ser feito pelos Serviços de Imuno-Hemoterapia.</i>				
<b>II. Instruções relativas ao produto medicamentoso:</b>				
a) Cada unidade medicamentosa fornecida será etiquetada pelos Serviços Farmacêuticos com as respetivas condições de conservação e identificação do doente e do serviço requisitante; b) Os produtos não administrados no prazo de 24 horas e atendendo às condições de conservação do rótulo serão obrigatoriamente devolvidos aos Serviços Farmacêuticos. No Quadro D será lavrada a devolução, datada e assinada (n.º mecanográfico).				

Decreto n.º 100/2000 (2.ª série), dir. Ministério da Saúde Nacional e da Saúde, publicado no Diário da República, 2.º série, n.º 251, de 23 de outubro de 2000.

**Anexo 3 – Boletim do Impresso Nacional da Casa da Moeda para a requisição de estupefacientes e psicotrópicos.**

REQUISIÇÃO DE SUBSTÂNCIAS E SUAS PREPARAÇÕES, COMPREENDIDAS NAS TABELAS I, II, III E IV, COM EXCEÇÃO DA II-A, ANEXAS AO DECRETO-LEI N.º 15.883, DE 22 DE JANEIRO, COM RETIFICAÇÃO DE 20 DE FEVEREIRO

N.º \_\_\_\_\_ Anexo X

Serviços Farmacêuticos do \_\_\_\_\_

SERVIÇO SALA Código \_\_\_\_\_

Medicamento (DCI)	Forma farmacêutica	Dosagem	Código		

Nome do doente	Cama/ processo	Quantidade pedida ou prescrita	Enfermeiro que administra o medicamento		Quantidade fornecida	Observações
			Rubrica	Data		
		Total			Total	

Assinatura legível do diretor do serviço ou legal substituto	Assinatura legível do diretor dos serviços farmacêuticos ou legal substituto	Entregue por (ass. legível)
Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____	Data ____/____/____ N.º Mec. _____
		Recebido por (ass. legível)
		Data ____/____/____ N.º Mec. _____

Modelo n.º 1500 (Exclusivo do INCM, S. A.) **INCM**

# **PARTE III**

## **Monografia**

**“Everolimus for epilepsy: from mechanism of action to  
therapeutic monitoring”**

Orientada pela Professora Doutora Ana Fortuna



## Index of Figures and Tables

Figure 1 – The mTOR signaling pathway.....	47
Figure 2 – Current TSC-associated epilepsy treatment options .....	51
Figure 3 – Everolimus (EVE) metabolism.....	61
Figure 4 – Protocol for Everolimus (EVE) therapeutic drug monitoring .....	65
Figure 5 – Therapeutic management of Everolimus (EVE) monitoring .....	68
Table 1 – Overview of conventional AED used for the treatment of TSC-associated epilepsy .....	50
Table 2 – Clinical studies (phase I – 3) evaluating mTOR inhibitors for the treatment of TSC-related manifestations.....	53
Table 3 – EVE starting dose for TSC-associated refractory seizures .....	59
Table 4 – Drug-drug interactions with EVE .....	64
Table 5 – Everolimus (EVE) sampling for therapeutic drug monitoring (TDM) after treatment initiation and during treatment maintenance .....	66

## List of Abreviatures

4EBP-I – Eukaryotic elongation factor 4E

AEDs – Antiepileptic drugs

AML – Angiomyolipomas

AUC – Concentration-time curve

BSA – Body surface area

CBD – Cannabidiol

$C_{\max}$  – Maximum plasma concentrations

$C_{\min}$  – Minimum plasma concentrations

$C_{ss}$  – Steady-state concentrations

CYP – Cytochrome P 450

DDI – Drug-drug interactions

EDTA – Ethylenediaminetetraacetic acid

EMA – European Medicines Agency

ECG – Electroencephalogram

EVE – Everolimus

FDA – Food and Drug Administration

GABA – Gamma-aminobutyric acid

GpP – Glycoprotein P

LAM – Lymphangioliomyomatosis

LC-MS/MS – liquid chromatography with tandem mass spectrometry

mTOR – Mammalian target of rapamycin

mTORC1 – mTOR complex 1

mTORC2 – mTOR complex 2

PK/PD – Pharmacokinetics-pharmacodynamics

QMS – Quantitative Microsphere System

RHEB – Ras-homolog enriched in the brain

S6K I – Ribosomal kinase S6

SEGA – Subependymal giant cell astrocytoma

SPC – Summary of Product Characteristics

TAND – TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders

TDM – Therapeutic Drug Monitoring

TOSCA – TuberOus SClerosis registry to increase disease Awareness

TSC – Tuberous sclerosis complex

VGB – Vigabatrin

## Resumo

O complexo da esclerose tuberosa (TSC) é uma doença genética causada por mutações dominantes em um dos genes *TSC1* ou *TSC2* que codificam proteínas responsáveis pela inibição da via proteína alvo da rapamicina em mamíferos (mTOR). Esta doença é caracterizada pelo desenvolvimento de tumores benignos em diversos órgãos e sistemas, bem como manifestações neurológicas, nomeadamente epilepsia e distúrbios neuropsiquiátricos associados à TSC (TAND). A epilepsia representa a manifestação mais comum da TSC, caracterizada pelo início dos sintomas numa idade precoce. As principais preocupações associadas à epilepsia em doentes com TSC estão relacionadas com a dificuldade em alcançar o controle da ocorrência das crises epiléticas, uma vez que estes doentes são geralmente refratários aos antiepiléticos (AEDs) atualmente disponíveis na clínica.

O everolimus (EVE), inibidor da mTOR, foi recentemente aprovado para o tratamento adjuvante de convulsões refratárias associadas à TSC representando, devido ao seu mecanismo de ação, uma potencial opção terapêutica capaz de atuar na fisiopatologia da doença. Estudos clínicos evidenciam a eficácia do EVE na redução da frequência da ocorrência de crises epiléticas e um perfil de segurança tolerável em doentes com pelo menos 2 anos de idade. A dose inicial de EVE deve ser individualizada de acordo com a idade e com a área da superfície corporal (BSA) do doente. A administração concomitante de inibidores ou indutores do citocromo P450 (CYP) 3A4 e da glicoproteína-P (GpP) também tem influência na exposição do fármaco e, por esse motivo, o regime posológico deve ser ajustado para atingir a margem terapêutica reportada na literatura (5 – 15 ng/mL). A elevada variabilidade dos níveis de concentração mínima no plasma ( $C_{min}$ ) de EVE deve-se, possivelmente, ao facto de este ser metabolizado pelo CYP3A4 e um substrato da GpP. Esta variabilidade pode comprometer o efeito terapêutico do EVE ou conduzir a toxicidade. Desta forma, a monitorização farmacocinética do EVE torna-se necessária para que seja alcançado o efeito terapêutico ideal. Este trabalho pretende abordar a utilização do EVE na TSC, o seu mecanismo de ação, resultados de estudos eficácia e segurança clínica, a sua farmacocinética e respetiva monitorização, assim como o atual e futuro papel do EVE na epilepsia associada à TSC.

**Palavras-chave:** Complexo da esclerose tuberosa, epilepsia, everolimus, via de sinalização mTOR, monitorização farmacoterapêutica.

## Abstract

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic disorder caused by a dominant mutation in either TSC1 or TSC2 genes, which encode the proteins responsible for the inhibition of the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway. This disease is characterized by the development of benign tumors in several organs and systems and neurologic manifestations including epilepsy and TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND). Epilepsy is the most common manifestation of TSC, and it is characterized by the early onset of symptoms. The major concerns associated with epilepsy in patients with TSC are related to the difficulty in achieving seizure control since these patients are often resistant to the antiepileptic drugs (AEDs) currently available.

The mTOR inhibitor Everolimus (EVE) was recently approved as an adjunctive treatment for TSC-associated refractory seizures and represents a disease-modifying therapeutic option due to its mechanism of action. The clinical trials revealed EVE efficacy in seizure frequency reduction and a tolerable safety profile in a high rate of TSC patients 2 years and older. The starting dose of EVE must be individualized according to the patients' age and body surface area (BSA). The concomitant administration of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and/or glycoprotein-P (GpP) inducers or inhibitors also affect EVE exposure, thus, the posologic regimen should be subsequently adjusted to target a concentration range of 5 – 15 ng/ml. The large variability of EVE minimum plasma concentration ( $C_{min}$ ) is possibly due to its metabolism by CYP3A4 and a substrate of GpP. This variability may compromise the therapeutic effect of EVE or lead to toxicity. Therefore, therapeutic drug monitoring (TDM) of EVE is mandatory to achieve the optimal therapeutic effect. This paper discusses the use of EVE in TSC, its mechanism of action, efficacy and safety data, its pharmacokinetics and therapeutic monitoring, as well as the current and future role of EVE in TSC-associated epilepsy.

**Keywords:** Tuberous sclerosis complex, epilepsy, everolimus, mTOR pathway, therapeutic drug monitoring.

## Introduction

Tuberous sclerosis complex (TSC) is a genetic disorder caused by a dominant mutation in either *TSC1* or *TSC2* genes, resulting in the loss of function of the proteins that compose the TSC complex responsible for the inhibition of the mammalian target of rapamycin (mTOR)<sup>1</sup>. As the result of either gene mutation, the increased activation of the mTOR signaling pathway leads to anomalies in cell growth, differentiation, and proliferation, and consequently results in benign tumor growth in multiple organs such as the brain, heart, kidneys, lungs and skin<sup>2</sup>.

The neurologic manifestations of TSC are the most common cause of morbidity and mortality, with epilepsy developing in up to 85% of patients. TSC is associated with almost all types of seizures, with onset typically in the first two years of life, although they can also develop in adulthood<sup>3</sup>. Epilepsy treatment is particularly challenging because approximately one-third of TSC patients become refractory to conventional antiepileptic drugs (AEDs)<sup>2,4</sup>. Refractory epilepsy is defined as the failure in achieving seizure control with at least three first-line AEDs at the maximum recommended daily dose<sup>3</sup>. Despite all these concerns, epilepsy is also associated with TSC-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) that severely impact the quality of life of TSC patients<sup>5</sup>.

The current treatment of epilepsy in TSC patients relies on AEDs and it depends on age, epileptic syndrome and seizure type<sup>6</sup>. Although monotherapy with AEDs is preferred to reduce the incidence of adverse events, combination therapy is needed in case of failure with a single agent<sup>3</sup>. Non-pharmacologic treatment, such as a ketogenic diet, vagus nerve stimulation and surgery, represents a valuable option in refractory epilepsy<sup>7</sup>. TSC-associated epilepsy treatment was revolutionized with the mTOR inhibitors as a disease-modifying therapy, through the suppression of the mTOR overactivity and consequently the events that lead to seizure susceptibility. The mTOR inhibitor Everolimus (EVE) was recently approved as an adjunctive treatment for TSC-associated refractory seizures<sup>8</sup>.

This paper discusses the use of EVE in TSC, focusing on its mechanism of action, efficacy and safety data, discussing, in parallel, its pharmacokinetics and therapeutic monitoring, as well as the current and future role of EVE in TSC-associated epilepsy.

## I. Tuberous Sclerosis Complex

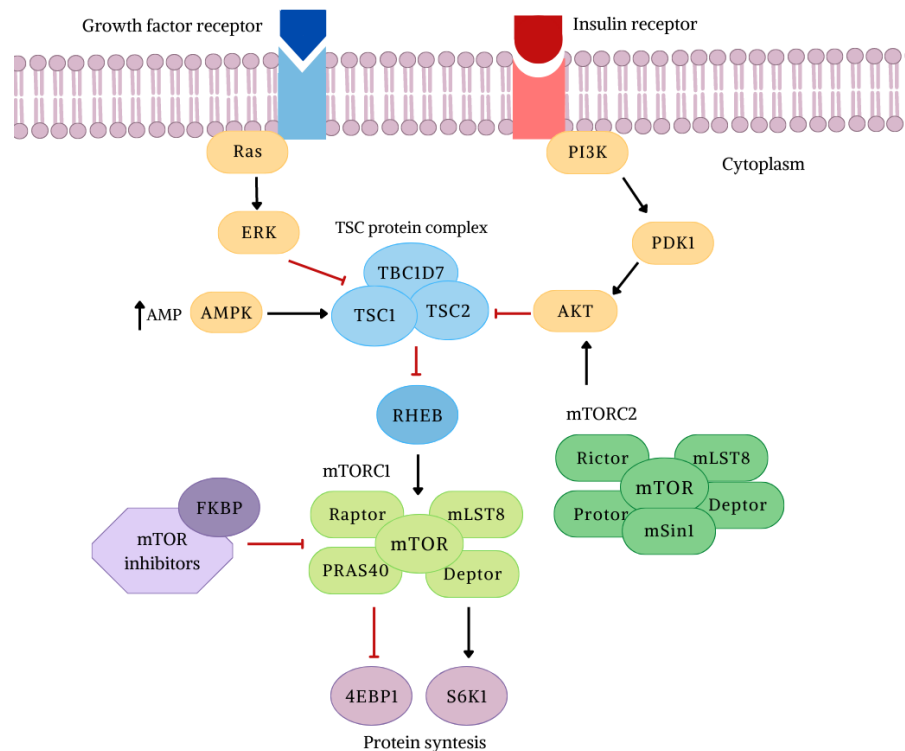
TSC is a multisystem genetic disorder characterized by the development of benign tumors (hamartomas) in several organs and systems. This disorder has an estimated birth incidence of one in 6000 to 10,000<sup>9</sup>. Although several organ systems can be affected, the main clinical targets are the brain, skin, kidneys, lungs and heart<sup>10</sup>.

The disease was firstly identified in 1862 by Friedrich Daniel von Recklinghausen who reported cardiac myotomes and sclerotic brain lesions in a baby<sup>11</sup>. Subsequently, the neurologist Désiré-Magloire Bourneville defined the postmortem findings in the brain of a young patient, with severe focal seizures, as “tuberous sclerosis”. For that reason, the disease was named “Bourneville’s disease”. In 1942, TSC was recognized as a complex and the term “tuberous sclerosis complex” was used for the first time by Sylvan Moolte. However, a better understanding of the disease and its underlying mechanisms was only possible with the genetic knowledge, in 1990<sup>11</sup>.

TSC is a genetic disorder caused by an autosomal dominant mutation in either *TSC1* or *TSC2* genes that encode, respectively, the functional proteins hamartin and tuberin<sup>12,13</sup>. These proteins bind to each other and form an active complex, the TSC protein complex, responsible for the mTOR regulation. The mTOR pathway mediates several important physiological functions involved in cell growth, proliferation and survival, protein synthesis, and neuronal morphology through the formation of the mTOR complex I (mTORC1) and the mTOR complex 2 (mTORC2). mTORC1 is involved in several signaling pathways, protein synthesis, and translation. The TSC protein complex inactivates Ras-homolog enriched in the brain (RHEB), responsible for the activation of the mTORC1. Thus, the regulation of the mTOR pathway is made through the TSC protein complex binding to RHEB, resulting in mTORC1 inhibition<sup>12,13</sup> (**Figure I**).

In TSC, the loss-of-function mutations in the *TSC1* or *TSC2* genes lead to the absence of a functional TSC protein complex, causing RHEB constant activation, and resulting in the hyperactivation of mTORC1<sup>12,13</sup>. The excess mTOR pathway activity leads to increased protein synthesis and, consequently, to excessive cell growth and proliferation resulting in tumor formation and progression in several organs<sup>12,13</sup>. In the brain, mTOR mediates several processes including neurogenesis, cell survival and migration, and participates in the control of protein expression, neuronal and glial differentiation, axon growth, synaptogenesis, and other

processes. Importantly, the mTOR pathway is also involved in cellular functions that affect neuronal excitability<sup>14</sup>.



**Figure 1** – The mTOR signaling pathway<sup>8,13</sup>. The upstream modulators – energy (AMP), growth factors and nutrients - regulate the mTOR pathway, composed by the mTORC1 and the mTORC2. Growth factors and nutrients activate the PI3K/AKT and Ras/MEK/ERK pathways, respectively. This results in the inhibition of the TSC protein complex that inhibits RHEB, resulting in the activation of mTORC1. The energy activates the AMPK and results in the opposite effect. The mTORC1 activation leads to protein synthesis through phosphorylation of S6K1 and 4EBP-1.

4EBP-1 – Eukaryotic elongation factor 4E; AMPK – AMPK – activated kinase; mTOR – Mammalian target of rapamycin; mTORC1 – mTOR complex 1; mTORC2 – mTOR complex 2; RHEB – Ras-homolog enriched in the brain; S6K1 – Ribosomal protein S6 kinase; TSC – Tuberous sclerosis complex.

Epileptogenesis is a process that can be triggered by genetic or acquired factors, in which a normal brain network is functionally altered, presenting an increased susceptibility to generate spontaneous recurrent seizures<sup>14</sup>. In TSC, seizures are believed to be secondary to alterations in excitability and to be strongly related to the presence of cortical tubers, that exhibit increased mTORC1 activity. Therefore, dysregulation of the mTOR signaling pathway can possibly be responsible for or participate in the development of cortical malformations and epileptogenesis<sup>13,14</sup>. Nevertheless, the disease has a large phenotypic variability that results in different clinical manifestations. Even patients who carry the same genetic mutation or across family degrees with identical genotypes, exhibit distinct phenotypes<sup>8,10</sup>. In general, mutations in the *TSC2* gene are associated with a more severe phenotype of TSC. Tumors in multiple organs and cortical tubers are lower in *TSC1* mutations than in *TSC2*. Regarding epilepsy, *TSC2* mutations are associated with an earlier onset of seizures in comparison with



*TSC1*. Additionally, *TSC2* mutations are related to a higher percentage of patients with infantile spasms and seizures are more often refractory to treatment<sup>13</sup>.

The neurologic manifestations of TSC are the most common and frequent cause of disability and mortality<sup>2</sup>. These manifestations include epilepsy, intellectual disability, autism, behavioral problems, cortical tubers, and subependymal giant cell astrocytoma (SEGAs). Epilepsy has been associated with the high prevalence of TAND, affecting approximately 50% of TSC patients. TAND is a new terminology proposed to describe behavioral, intellectual, psychiatric, academic, neuropsychological, and psychosocial manifestations such as intellectual disability, neuropsychological deficits, and autism spectrum disorders<sup>5</sup>. Cortical tubers presented in 80-90% of the patients are brain malformations that are believed to be caused by abnormal cellular differentiation and migrations during neurodevelopment, while SEGAs are benign brain tumors composed of ganglion-like giant cells that grow in about 10-20% of TSC patients<sup>11</sup>.

Common manifestations of TSC also include renal angiomyolipomas (AMLs), benign lesions in the kidney that can also increase mortality and morbidity if not treated<sup>11</sup>. One of the first lesions to appear are intracardiac rhabdomyoma, observed in approximately 50% of patients. Cutaneous lesions, such as hypomelanotic macules and ash-leaf spots, are predominant (appearing approximately in 90% of the patients) and represent the earliest indicator of TSC in a considerable number of cases. Lymphangiomyomatosis (LAM) is the most frequent pulmonary lesion and can be associated with a progressive loss of pulmonary function. Another organ often affected is the eye with retinal astrocytic hamartomas present in 35-50% of patients. Although less frequent, the disease can involve the liver and the colon, pancreas, thyroid, and gonads<sup>11</sup>.

Despite this wide range of signs and symptoms of TSC, epilepsy remains the most prevalent and challenging one, with approximately 85% of patients developing seizures from infantile age (infantile spasms) to adulthood. Epilepsy associated with TSC is mainly characterized by early-onset seizures and 79% of them are diagnosed before 2 years old. Data from the international Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA), including the largest cohort of patients with TSC, reported epilepsy in about 83.6% of the 2216 patients<sup>15</sup>. This study also showed that focal seizures and infantile spasms are the most common seizure types, present in 67.5% and 38.9% of individuals with early-onset epilepsy. Although infantile spasms are frequently followed by other seizure types, they can also precede or be concomitant to focal seizures. However, TSC is associated with almost all seizure types, such as tonic, atonic, myoclonic, or tonic-clonic<sup>2,16</sup>. Individuals with TSC early-onset of seizures, particularly infantile

spasms, experience a higher impairment in general development and TAND. This association has been consistently corroborated by multiple studies. Recently, a large multicenter, prospective, observational study of infants and toddlers diagnosed with TSC firmly established the correlation between early-onset seizures and greater cognitive impairment<sup>17</sup>.

The significant morbidity and mortality associated with epilepsy in patients with TSC are related to the failure in achieving seizure control<sup>1</sup>. In fact, these patients are often resistant to conventional AEDs which compromise treatment efficacy<sup>2</sup>. Results from a retrospective review enrolling TSC patients with epilepsy revealed that 62.5% developed refractory epilepsy and the infantile spasms were a risk factor. The same cohort study also correlated refractory epilepsy with poor cognitive outcomes<sup>3</sup>. Accordingly, among patients with focal seizures, the TOSCA registry identified 38% with refractory epilepsy and 15.5% among those with infantile spasms. Although these percentages are variable, refractory seizures remain present in a high rate of TSC patients<sup>8</sup>.

Pharmacological treatment of epilepsy in patients with TSC aims to prevent seizures as soon as possible and, hence, avoid additional cognitive impairment to improve patients' quality of life. There is now a substantial amount of scientific evidence that intervention before the onset of seizures has positive effects on the treatment of epilepsy and consequently TAND. Recent studies have been assigning special attention to the understanding of epileptogenesis, identification of predictive biomarkers of epilepsy, improvements in early diagnosis, development of preventive treatments, as well as targeted therapies and new treatment options. EPISTOP, one of the largest international scientific research programs on epilepsy proved that preventive treatment decreases the risk and severity of epilepsy and its consequences, such as TAND. The study also advocated the identification of clinical and molecular biomarkers of epileptogenesis in TSC patients, such as miRNAs, inflammatory and oxidative stress related molecules, for preventive treatment<sup>13,18</sup>. The identification of the risk of seizures and the seizure types can be useful to define and implement the most adequate therapy as will be explored in the next section<sup>2,7</sup>.

## **2. Treatment of TSC-associated epilepsy**

Among current AEDs, vigabatrin (VGB) has been shown to have unique efficacy in seizures related to TSC. VGB increases the levels of gamma-aminobutyric acid (GABA) by irreversibly inhibiting the enzyme responsible for its metabolism, the GABA transaminase<sup>19</sup>. VGB was reported to be the most effective for infantile spasms and focal seizures and early treatment improves the long-term outcome of epilepsy in TSC patients<sup>1,14</sup>. In a retrospective cohort with

71 children younger than 1 year, treatment with VGB was the most successful, with seizure freedom observed in 78% of the patients in comparison with 50%-70% for the other AEDs<sup>20</sup>. However, this study also concluded that only 30% of patients attained seizure remission longer than 24 months<sup>20</sup>. Although VGB is effective and a high rate of patients became seizure-free after 1 year of treatment (78%), the long-term study revealed that seizure remission remains a target difficult to achieve.

The main concern associated with the use of VGB is the risk of peripheral visual field defect, caused by irreversible retinal toxicity. The prevalence of this adverse event is variable, depending on patient age and exposure to VGB. It was reported in 15% of children, 15%-30% of infants, and 25%-50% of adults. Therefore, visual field testing is required at baseline, and subsequently periodically repeated, in patients who continue therapy. Despite these limitations, VGB remains the first-line treatment for epilepsy in patients with TSC<sup>19,21</sup>.

In case of failure of VGB treatment, combination therapy with other AEDs is recommended. Considering that there is no evidence of the disease-specific efficacy of conventional AEDs in TSC, this selection can only be based on the seizure type and many of them have been evaluated in several retrospective studies which are summarized in **Table I**. Valproic acid, levetiracetam, oxcarbazepine and carbamazepine are examples of the AEDs most often prescribed<sup>8,21</sup>. More recently, brivaracetam was approved for adjunctive therapy for focal onset seizures. In comparison with levetiracetam, another antiepileptic agent

**Table I** – Overview of conventional AED used for the treatment of TSC-associated epilepsy

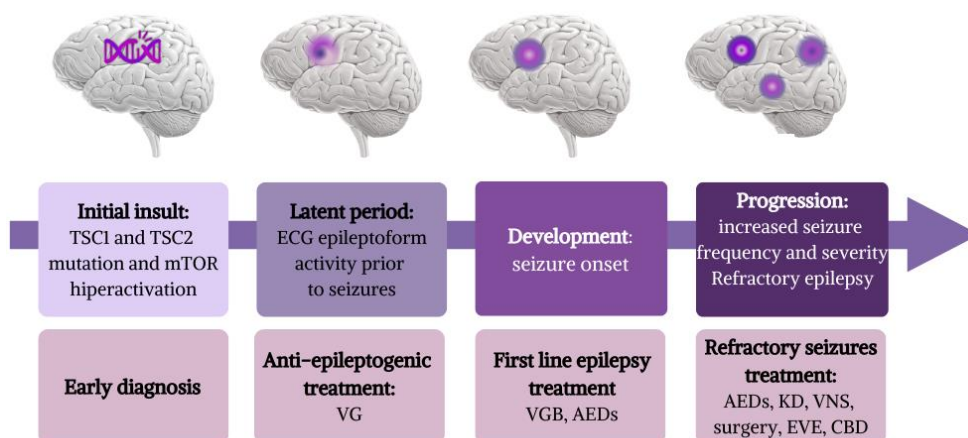
Author, year, and study design	AED	Seizure type	Response rate (≥ 50% reduction)	Adverse events
Pellock et al. 2016 <sup>22</sup> Retrospective (N=670)	Vigabatrin	FS, IS	88%	Risk of visual field defects
Van der Poest et al. 2018 <sup>23</sup> Retrospective (N=21)	Vigabatrin	FS, IS	81%	Risk of visual field defects
Overwater et al. 2015 <sup>20</sup> Retrospective (N=60)	Valproic acid	FS, GS	79%	Risk of hepatotoxicity and pancreatitis; Teratogenic
Overwater et al. 2015 <sup>20</sup> Retrospective (N=16)	Oxcarbazepine	FS	67%	-
Overwater et al. 2015 <sup>20</sup> Retrospective (N=29)	Carbamazepine	FS, GTC	67%	-
Jennesson et al. 2012 <sup>24</sup> Retrospective (N=29)	Clobazam	ES, FS	69%	Somnolence and behavioral disorders
Franz et al. 2001 <sup>25</sup> Retrospective (N= 57)	Lamotrigine	FS, IS	63%	Headache, insomnia, diplopia and rash
Willems et al. 2018 <sup>26</sup> Retrospective (N=44; 3 with TSC)	Brivaracetam	FS, secondary GS	43% (for overall population)	Psychobehavioural disorders
Collins et al. 2006 <sup>27</sup> Retrospective (N=20)	Levetiracetam	FS, GTC, M	40%	Risk of psychobehavioural disorders, particularly in children or individuals with cognitive impairment

AEDs – Antiepileptic drugs; TSC – Tuberous sclerosis complex; FS – Focal seizures; IS – Infantile spasms; ES – Epileptic spasms; GS – Generalized seizures; GTC – Generalized tonic-clonic; M – Myoclonic

indicated in TSC patients, brivaracetam seems to be more effective and associated with a lower incidence of psychological and behavioral adverse events<sup>2</sup>.

As aforementioned, patients with TSC-associated epilepsy are often refractory to AEDs, and after the failure of two or three AEDs, seizure remission becomes difficult to achieve. In these circumstances, non-pharmacological treatment should be considered, namely early surgical intervention which increases the probability of seizure freedom as well as improves the patient's cognition and quality of life<sup>8</sup>. For patients who are not eligible for surgery, the ketogenic diet is an alternative that has shown positive results in seizure-freedom rates across different studies<sup>2</sup>. Although its therapeutic mechanism is unclear, ketogenic diet seems to inhibit the mTOR pathway through carbohydrate restriction<sup>28</sup>. Other non-pharmacologic strategies include vagus nerve stimulation for children with refractory epilepsy and who are not considered candidates for surgery. While significant seizure reduction has been reported, seizure freedom was rarely attained. Additionally, this treatment proved to be more expensive and less effective than other treatment options<sup>7</sup>.

Cannabidiol (CBD), a nonpsychoactive component extracted from the *Cannabis sativa* plant, has been evaluated as adjunctive treatment in patients with refractory seizures. An expanded-access study of 56 patients with various epilepsy etiologies, in which 18 were diagnosed with TSC, showed a reduction in median weekly seizure frequency by 48.8% after 3 months of treatment. CBD was especially effective in patients with infantile spasms, and, after 3 months of treatment, the frequency of spasms reduced by 75%, and two of the 4 patients with infantile spasms became spasm free. Importantly, patients revealed cognitive gains and behavioral improvements in, respectively, 85.7% and 66.7% of cases, independently of seizure control<sup>29</sup>.



**Figure 2** – Current TSC-associated epilepsy treatment options<sup>2</sup>.

Despite the diverse therapeutic options available for epilepsy in TSC patients (**Figure 2**), all of them are restricted to symptomatic treatment, and seizure remission is far from being accomplished<sup>20</sup>. However, recently, the use of the mTOR inhibitor EVE has revolutionized the treatment of refractory epilepsy in patients with TSC<sup>21</sup>.

### **3. Everolimus**

EVE is an oral protein kinase inhibitor of the mTOR pathway and an analog of rapamycin (also named sirolimus). Initially used as antifungal agents, mTOR inhibitors revealed antiproliferative capacity in tumor cells and immunosuppressive activity in preventing allograft rejection in organ transplantation. The identification of the mTOR pathway involvement in the neuronal mechanisms of epileptogenesis led to the research of their possible application as a targeted treatment for TSC patients<sup>30</sup>.

Predominantly known for its antitumoral properties, EVE has several treatment indications, ranging from neuroendocrine tumors to advanced breast cancer positive for hormone receptors<sup>31</sup>. EVE was also approved by the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) for the treatment of TSC disease manifestations, including SEGAs and renal AMLs, benign tumors associated with TSC present, respectively, in the brain and in the kidney<sup>32,33</sup>. More recently, EVE received approval specifically as adjunctive treatment of refractory seizures associated with TSC in patients 2 years and older<sup>34</sup>.

As an mTOR inhibitor, EVE represents a disease-modifying therapeutic option due to its mechanism of action<sup>35</sup>. EVE acts by selectively binding to FKBP12 protein and forming a complex that inhibits mTORC1 activity. The inhibition of the mTORC1 signaling pathway causes the reduction of the ribosomal kinase S6 (S6K1) activity and eukaryotic elongation factor 4E (4EBP-1) binding protein, involved in protein synthesis and translation<sup>1</sup>. Therefore, EVE reduces brain cell growth and proliferation, reduces neuronal abnormalities, improves synaptic plasticity, and decreases inflammatory mediators in the cortex. In this way, there is evidence that mTOR inhibitors can suppress mTOR hyperactivity and, indirectly, modulate cellular and molecular processes that led to spontaneous seizure susceptibility and could represent an important target for TSC-associated epilepsy treatment<sup>8</sup>.

#### **3.1. Clinical Efficacy of Everolimus**

There is growing evidence from clinical studies that EVE may be considered a therapeutic option in TSC-associated refractory seizures (**Table 2**). The first study to demonstrate clinical efficacy in seizures present in TSC patients was a prospective open-label phase I/2 study of

EVE for the treatment of SEGA<sup>36</sup>. The primary efficacy endpoint of the study was the change in volume of SEGA in 28 patients 3 years old or older and who have received EVE for 6 months. Results demonstrated a reduction of at least 30%

There is growing evidence from clinical studies that EVE may be considered a therapeutic option in TSC-associated refractory seizures (**Table 2**). The first study to demonstrate clinical efficacy in seizures present in TSC patients was a prospective open-label phase I/2 study of EVE for the treatment of SEGA<sup>36</sup>. The primary efficacy endpoint of the study was the change in volume of SEGA in 28 patients 3 years old or older and who have received EVE for 6 months. Results demonstrated a reduction of at least 30% in 21 patients (75%) and at least 50% in 9 patients (32%). Accordingly, among the 16 TSC patients with available electroencephalogram (EEG) data, 9 had a decrease, 6 had no change and 1 had an increase in seizure frequency<sup>36</sup>. The same authors conducted another open-label phase I/2 study to specifically evaluate the efficacy of 12 months of treatment with 5 mg/m<sup>2</sup> of EVE once daily on

**Table 2** - Clinical studies (phase I-3) evaluating mTOR inhibitors for the treatment of TSC-related manifestations.

Authors, year	Study design	Topic	Drug and dosage	Study population (N) and age	Duration of treatment	Clinical results
Krueger et al. 2010 <sup>36</sup>	Prospective open-label, phase I-2 study	SEGA and TSC related epilepsy	EVE started with 3mg/m <sup>2</sup> to target plasma levels of 5 – 15 ng/ml	28 patients; > 3 years of age with SEGA	Core phase: 6 months	Of 16 patients with EEG data available, 9 had a decrease, 6 had no change and 1 had an increase in seizure frequency.
Krueger et al. 2013 <sup>37</sup>	Prospective open-label, phase I-2 study Core phase and extension phase	TSC-associated refractory epilepsy	EVE started with 5mg/m <sup>2</sup> /day to target plasma levels of 5 – 15 ng/ml	20 patients; Aged 2 – 21 years	Core phase: 12 weeks Extension phase: 48 months (4 years)	Seizures frequency reduction in > 50% (response rate) was observed in 60% of patients. Median seizure frequency was reduced in 73% of cases, and 20% of patients become seizure-free. At 48 months, the response rate was 93% of 18 patients that completed extended treatment.
Franz et al. 2013 <sup>39</sup>	Multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (EXIST-1)	SEGA associated with TSC	EVE started with 4,5mg/m <sup>2</sup> /day to target plasma levels of 5 – 15 ng/ml with 1:2 randomization	117 patients; Aged 0 – 65 years; 78 (EVE); 39 (placebo)	Median duration: 41, 9 weeks	Median baseline seizure frequency: - EVE group: 11.0/24 h - Placebo: 5.9/24 h Median change from baseline to week 24 seizure frequency: - EVE group: 2.9/24 h - Placebo: 4.1/24 h
Bissler et al. 2013 <sup>41</sup>	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (EXIST-2)	TSC associated renal AML or sporadic LAM	EVE 10mg/day with 1:2 randomization	118 patients aged 18 years or older; 79 (EVE); 39 (placebo)	Median duration: 38 weeks	The AML response rate was 42% for EVE and 0% for placebo.
French et al. 2016 <sup>42</sup>	Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial (EXIST-3) Core phase and extension analysis.	Treatment-resistant focal-onset seizures in TSC	EVE LE: 3 – 7 ng/ml and HE: 9 – 15 ng/ml versus placebo with 1:1:1 randomization	366 patients; Age 2 – 65 years 130 (EVE, LE) 117 (EVE, HE) 119 (placebo) Extension analysis: 361 patients.	Core phase: 18 weeks Extension phase: 24 months (2 years)	Core phase: The median seizure frequency reduction was 39,6% in EVE HE, 29,3% in EVE LE, and 14,9% in placebo group. Response rates were 40,0% in EVE HE, 28,2% in EVE LE, and 15,1% in placebo group. Extension analysis: Response rate was 31,0% at 18 weeks, 46,6% in 1 year and 57,7% in 2 years. The median percentage in seizure frequency reduction was 56,9 % in 2 years.

TSC – Tuberous sclerosis complex; SEGA – Subependymal giant cell astrocytoma; AML – Angiomyolipomas; LAM – Lymphangioliomyomatosis; EVE – Everolimus; LE – Low exposure; HE – High exposure; EEG – Electroencephalogram

the treatment of refractory epilepsy in 20 TSC patients 2 years and older<sup>37</sup>. EVE plasma concentrations were quantified, and dose adjustments were made to target the concentration range of 5 – 15 ng/mL. Results revealed that seizure frequency reduced by  $\geq 50\%$  in 60% of the patients, the median seizure frequency reduced by 73%, and 4 patients became seizure-free. The study concluded that EVE is effective in reducing seizure frequency in refractory patients as well as improving behavior and quality of life<sup>37</sup>. Additionally, the long-term efficacy and safety of EVE were evaluated on a prospective, open-label, phase I/2 trial, and persistent efficacy in seizure control over 4 years of continued treatment was observed in the majority of TSC patients, with a response rate of 93% of the 18 patients enrolled in the extended treatment<sup>38</sup>.

The EXIST-I was a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial that evaluated the efficacy and safety of EVE in TSC patients with growing SEGA<sup>39</sup>. These patients received an oral dose of 4.5 mg/m<sup>2</sup> per day or placebo. The primary endpoint was the reduction in target volume of at least 50% relative to baseline in SEGA, which was reported in 35% of the 117 patients of the EVE group in comparison to 0% in the placebo group. The change in seizure frequency from baseline to 24 months was the second endpoint, and it was achieved by 24 h video ECG. The median seizure frequency in the EVE group was from 11.0/24h at baseline to 2.9/24h at 24 months in comparison with the placebo group which presented 5.9/24h at baseline to 4.1/24h at 24 months. These results supported the use of EVE in TSC patients with SEGA and its potential application for the treatment of other TSC manifestations<sup>39</sup>. To assess the long-term tolerability and efficacy of EVE, a 2-year open-label extension of the EXIST-I study that enrolled 117 TSC patients, supported the use of EVE in patients who have few treatment options and need continued treatment for TSC<sup>40</sup>.

EXIST-2, in its turn, was a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of EVE for AML associated with TSC or sporadic LAM in 118 patients aging at least 18 years and receiving oral EVE at the dose of 10 mg per day<sup>41</sup>. The proportion of patients treated with EVE (n=79) that revealed at least 50% of the reduction of target AML was 42%. None of the patients treated with placebo revealed a reduction of the target AML. The results of the EXIST-2 study demonstrated the benefit of EVE treatment for AML associated with TSC<sup>41</sup>.

EXIST-3 was a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study to assess EVE efficacy and safety as adjunctive therapy for TSC patients with refractory focal-onset seizures<sup>42</sup>. Patients from 2 to 65 years old were randomly assigned to receive EVE dosage titrated to a target EVE plasma concentration of 3-7 ng/mL (low exposure), EVE 9-15 ng/mL (high exposure), or placebo, in addition to one to three AEDs. The starting dose of EVE for patients

younger than 10 years was 9 mg/m<sup>2</sup>/day for those receiving inducers of cytochrome P450 (CYP) 3A4 and/or glycoprotein P (GpP) and 6 mg/m<sup>2</sup>/day for those with no inducers. For patients aged 10 to 18 years, the doses were 5 mg/m<sup>2</sup>/day and 8 mg/m<sup>2</sup>/day, in the same conditions. In patients older than 18 years, EVE administered doses were 3 mg/m<sup>2</sup>/day and 5 mg/m<sup>2</sup>/day<sup>42</sup>.

The primary endpoints were the median percentage reduction in seizure frequency and response rates as well as the proportion of patients achieving  $\geq 50\%$  reduction in seizure frequency<sup>42</sup>. The median percentage reduction in seizure frequency was 29.3% for the low-exposure EVE group and 39.6% for the high-exposure EVE group. These percentages were significantly greater than the placebo (14.9%). Response rates in patients receiving EVE were also higher than placebo (15.5%) with values of 28.2% for low exposure to EVE and 40.0% for high exposure to EVE. The reduction in seizure frequency in the high exposure group was substantially higher than in the low exposure group. The study concluded that EVE, as an adjunctive treatment for refractory seizures in TSC patients, significantly reduces seizure frequency<sup>42</sup>. Based on these results, Franz et al. conducted an extension of the EXIST-3 trial to evaluate the long-term efficacy of EVE for the treatment of TSC-associated refractory seizures<sup>43</sup>. The response rate was 31.0% at 18 weeks, 46.6% at 48 weeks (1 year), and 57.5% at 96 weeks (2 years). Accordingly, the administration of EVE as an adjunctive treatment for TSC-associated epilepsy shows sustained reductions in seizure frequency over time<sup>43</sup>.

A post hoc analysis focused on the pediatric population (age < 18 years) in EXIST-3 trial showed that EVE is safe and effective in children and adolescents and that children younger than 6 years experienced greater benefit from the treatment than older children (from 6 to 18 years)<sup>44</sup>. Similar to EXIST-3 trial, patients were randomly assigned to receive placebo or EVE. This second group was classified as with attaining low-exposure levels (3-7 ng/mL), high-exposure levels (9-15 ng/mL). After the core phase (18 weeks), patients entered the extension phase (> 48 weeks) receiving EVE at the target concentration range of 3-15 ng/mL. EVE revealed a sustained reduction in seizure frequency after 1 year of treatment and the seizure reduction even improved with time among the older children<sup>44</sup>. Recently, a multicenter, retrospective chart review of TSC patients with active epilepsy was conducted to assess the efficacy and safety profile of EVE in adults 18 years or older<sup>45</sup>. Among the 45 enrolled patients (mean age of  $31.6 \pm 11.2$  years), the retention rate after 6 months was 98% and the response rate (seizure reduction  $\geq 50\%$ ) was 33%. These results corroborate that EVE is an effective adjunctive treatment for TSC in adult patients with no age limit and there is no evidence of the age-dependent effect of EVE during adulthood<sup>45</sup>.



### 3.2. Safety

The safety profile of EVE when used as adjunctive treatment of TSC-associated epilepsy in refractory patients in EXIST-3 appeared to be equivalent to the previous tolerability data reported by EXIST-1 and EXIST-2 for other TSC-related manifestations<sup>46</sup>. In EXIST-3 study, adverse events of any cause reported in both EVE treatment groups were also similar, present in 92% of patients in the low exposure group and in 95% of the high exposure group compared with 77% of patients in the placebo group<sup>9</sup>. The most common all-grade adverse events reported in more than 15% of patients during the core phase in EVE treatment groups included stomatitis, diarrhea, nasopharyngitis, pyrexia, and upper respiratory tract infection. Discontinuation due to adverse events was low (< 5%), with stomatitis being the most common cause<sup>42</sup>. With the extended treatment, the safety profile of EVE was generally consistent with data reported from the core phase, even though an increased incidence and severity of infections, mostly pneumonia, was observed in younger children. The most frequent adverse events of grade 3 or 4 of any cause were pneumonia and stomatitis. During this clinical trial, two deaths (0.6%) occurred because of pneumonia and septic shock, suspected to be treatment-related<sup>4</sup>. The post hoc analysis of the EXIST-3 trial reported two deaths (0.7%) including one due to pneumonia, which was suspected to be treatment-related, and another because of sudden unexplained death due to epilepsy<sup>44</sup>. While pneumonia is a major cause of mortality in children younger than 5 years old worldwide, sudden death caused by epilepsy is known to be a significant cause of mortality in TSC patients with refractory epilepsy<sup>43</sup>. These findings demonstrate that EVE is generally well tolerated for adjunctive treatment of patients with TSC-associated epilepsy. Recently, a multicenter, retrospective study evaluated the safety and efficacy of mTOR inhibitors, EVE and sirolimus, in TSC patients under 2 years of age<sup>47</sup>. Treatment with EVE was initiated in 17 infants with a median age of 2,4 years for various indications, including cardiac rhabdomyomas, SEGAs, refractory epilepsy, and disabling congenital focal lymphedema. Grade 1-2 adverse events occurred in 12 patients, including primarily recurrent infections, increases in serum cholesterol and triglycerides, and stomatitis, with no grade 3-4 adverse events reported. This study highlighted that treatment with EVE is safe in patients under 2 years of age and has beneficial effects on SEGA, early epilepsy, and cardiac manifestations of TSC<sup>47</sup>. These results are consistent with another retrospective study realized with 45 children under 2 years old (mean age of 16.7 ± 7.2), in its turn, with a greater number of patients with epilepsy (45%)<sup>48</sup>. Similar to the previous study, the most frequent adverse events were infections, aphthous ulcers and stomatitis, and elevated cholesterol. The percentage of adverse events observed was relatively high at 78% of patients, however, most

were not severe or life-threatening<sup>48</sup>. Despite some concerns, EVE has proven to be well tolerated across studies, with the majority of adverse events being mild to moderate<sup>2</sup>.

### **3.3. Management of Adverse Events**

The adverse events of EVE are substantially different from other AEDs, due to its immunosuppressive properties. In EXIST-3 trial, the safety profile of EVE was in accordance with EVE tolerability in previous studies of EVE in refractory epilepsy and other TSC manifestations, including SEGA and renal AML. Common side effects of EVE treatment are stomatitis, infections, nasopharyngitis, pyrexia, cough, and rash. In general, EVE is well tolerated, and adverse events reported are mainly classified as mild to moderate<sup>42</sup>. However, it is important to consider that adverse events are present at a high rate of patients and may be of special concern, particularly at higher doses. In fact, an increased incidence of grade 3 and 4 adverse events was reported in EXIST-3 trial patients treated with EVE and exhibiting high exposure levels (9-15 ng/mL)<sup>42</sup>, while a relatively high percentage of grade 1 and 2 adverse events was observed in patients under 2 years of age, with the predominance of pulmonary and gastrointestinal side effects<sup>34,48</sup>. Management of the adverse events may require dose reduction or temporary cessation of therapy. For grade 1 adverse events, dose adjustments are not usually required<sup>48</sup>. In general, dose reduction is considered with grade 2 – 3 adverse events that are believed to be related to treatment<sup>46</sup>. If dose reduction is needed, the recommended dose should be approximately 50% lower than the previous administered dose. For dose reduction below the lowest dose available, administration on alternated days must be considered<sup>34</sup>. In case of the adverse events persistence, the dose should be temporarily interrupted, for 3 – 14 days or until the adverse event is resolved to grade < 1, with subsequent re-initiation at a lower dose. Discontinuation of EVE therapeutic is required in almost all grade 4 adverse events<sup>46</sup>. In this regard, it is important to be aware of the risk and adverse events associated with EVE treatment in order to manage these adverse events and attain the optimal therapeutic effect.

As aforementioned, EVE has immunosuppressive properties, and patients may be more susceptible to bacterial, fungal, viral, or protozoal infections, including opportunistic pathogens and reactivation of previous infections<sup>34,46</sup>. Patients and clinicians must be aware of the risk of infection and preexisting infections should be treated appropriately before initiating the treatment with EVE<sup>34</sup>. In case of infection diagnosis, appropriate treatment must be given promptly<sup>46</sup>.

Non-infectious pneumonitis is an adverse event related to rapamycin analogs, and the diagnosis should be considered in patients with non-specific respiratory signs and symptoms,

such as cough, dyspnea, hypoxia, and pleural effusion. Infections, neoplasms, and other non-pharmacological causes must be ruled out, as well as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia<sup>34,46</sup>. Common management strategies for non-infectious pneumonitis are dose reductions, treatment interruption, and treatment with corticosteroids and antibiotics. In contrast to other side effects, dose reduction should be considered at grade I adverse events<sup>34,46</sup>.

Stomatitis is an inflammation of oral mucous membranes, causing burning sensation, pain, discomfort, and occasionally bleeding, preventing the patient from eating, swallowing, and talking<sup>46</sup>. Stomatitis is the most frequently reported adverse event, occurring mainly in the first 8 weeks of treatment with EVE<sup>34</sup>. Early and active intervention in stomatitis must be recommended when initiating therapy, including oral care products without alcohol, topical analgesics, and antibiotic or antifungal agents in severe cases. Temporary dose interruption until recovery to < grade I is recommended in grade 2 – 3 adverse events, when patients are symptomatic and with trouble eating, followed by re-initiation at a reduced dose<sup>46</sup>.

Rash reported in EVE-treated patients is commonly macular or papular, can contain pustules or eczematous changes, and may also be associated with pruritus. The management of these adverse events consists of topical treatment with benzoyl peroxide and antibiotics, or topical steroids. In case of the intensity of the manifestations became intolerable, temporary dose interruption may be necessary<sup>46</sup>.

The most frequent adverse metabolic events occurring with EVE treatment are hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia, and hyperglycemia<sup>34</sup>. In this case, EVE interruption should be considered in the presence of grade 3 side effects<sup>46</sup>. Furthermore, the monitoring of glycemia, cholesterol, and triglycerides is recommended prior to the initiation of EVE treatment and periodically thereafter, as well as the control of the therapeutic intervention established in accordance with the specific metabolic abnormality<sup>34</sup>.

Bone marrow suppression is a common adverse event associated with mTOR inhibitors<sup>46</sup>. While grade I hematologic effects do not require any intervention, treatment interruption is necessary in case of thrombocytopenia at grade 2 and neutropenia at grade 3. Treatment discontinuation is recommended in grade 4 adverse events<sup>34,46</sup>. It is recommended a complete blood count before the initiation of EVE and periodically thereafter<sup>34</sup>. Renal function should also be evaluated before starting the treatment, through the serum urea, urinary protein, or serum creatinine<sup>34</sup>.

### 3.4. Dosing

EVE is currently available in clinical practice as tablets or dispersible tablets. For patients who are unable to swallow, the tablets can be completely dissolved in a glass of water, according to the Summary of Product Characteristics (SPC) indications<sup>34</sup>. The large variability of efficacy and tolerance of EVE require individual careful titration to achieve the optimal therapeutic effect<sup>46</sup>. The treatment should be maintained as long as clinical benefit is observed, or until unacceptable toxicity occurs<sup>34</sup>.

In adult TSC patients with renal AML, EVE recommended dose is 10 mg per day. According to the EXIST-2 trial, dose reduction or temporary interruption may be required in patients that experience adverse events related to treatment, without compromising the therapeutic effect<sup>41</sup>.

For SEGA, individualized dosing of EVE is recommended according to patient's body surface area (BSA) which should be calculated using the Dubois formula, based on the weight (W; in kg) and height (H; in cm)<sup>34</sup>:

$$BSA = W^{0.425} \times H^{0.527} \times 0.007185$$

The starting dose for SEGA treatment is 4.5 mg/m<sup>2</sup>/day, which must be subsequently adjusted to attain plasma concentrations between 5 – 15 ng/mL, according to the dosing regimen given in the EXIST-I study<sup>40</sup>. Dose adjustments due to changes in SEGA volume should be realized considering the corresponding EVE plasma concentrations and tolerability. In this context, therapeutic drug monitoring is required as will be here in discussed in section 3.6. For patients between 1 and 3 years old, a higher starting dose of 7 mg/m<sup>2</sup>/day must be considered based on a population pharmacokinetic analysis<sup>34</sup>.

For the treatment of TSC patients with refractory seizures, the recommended starting dose is individualized according to BSA and depends on the age and concomitant therapy with CYP3A4 and GpP inducers. Dose recommendations in pediatric patients are consistent with those in adults, except for children from 2 to 6 years of age<sup>34</sup>, as mentioned in **Table 3**.

**Table 3** – EVE starting dose for TSC-associated refractory seizures

Age	Starting dose with CYP3A4 or GpP inductor coadministration	Starting dose without CYP3A4 or GpP inductor coadministration
< 6 years	6 mg/m <sup>2</sup>	9 mg/m <sup>2</sup>
≥ 6 years	5 mg/m <sup>2</sup>	8 mg/m <sup>2</sup>

CYP – Cytochrome P450; EVE – Everolimus; GpP - Glycoprotein P; TSC – Tuberous sclerosis complex

### 3.5. Pharmacokinetics of Everolimus

#### 3.5.1 Absorption

After oral administration, EVE is rapidly absorbed, reaching maximum plasma concentration ( $C_{max}$ ) within 30 minutes to 1 hour<sup>49</sup>, or between 1h and 2h in patients with advanced solid benign tumors<sup>1</sup>. The oral bioavailability of EVE is relatively low (16%), and the tablet for oral suspension has 20-36% lower bioavailability than the tablet formulation<sup>50</sup>. Scientific investigations strongly suggest that EVE absorption is probably affected by the activity of GpP. To avoid fluctuations in EVE exposure, patients are recommended to ingest EVE consistently under fasting or with a low-fat content meal<sup>50</sup>. In healthy patients, low-fat meals lowered the area under the concentration-time curve (AUC) by 32% and the  $C_{max}$  by 42%; in contrast, high-fat meals reduced AUC and  $C_{max}$  by 22% and 54%, respectively<sup>34</sup>.

#### 3.5.2 Distribution

The EVE plasma protein binding is approximately 74%, in both healthy individuals and patients with moderate hepatic impairment. The blood-plasma ratio of EVE depends on blood concentration (5-5000 ng/mL) and it varies from 17% to 73%<sup>1</sup>. The volume of distribution of EVE in humans is not yet known<sup>51</sup>. The pharmacokinetic characteristics of EVE do not differ with age, weight, or sex in adults. However, in pediatric patients, the dosage should be modified according to weight<sup>49</sup>.

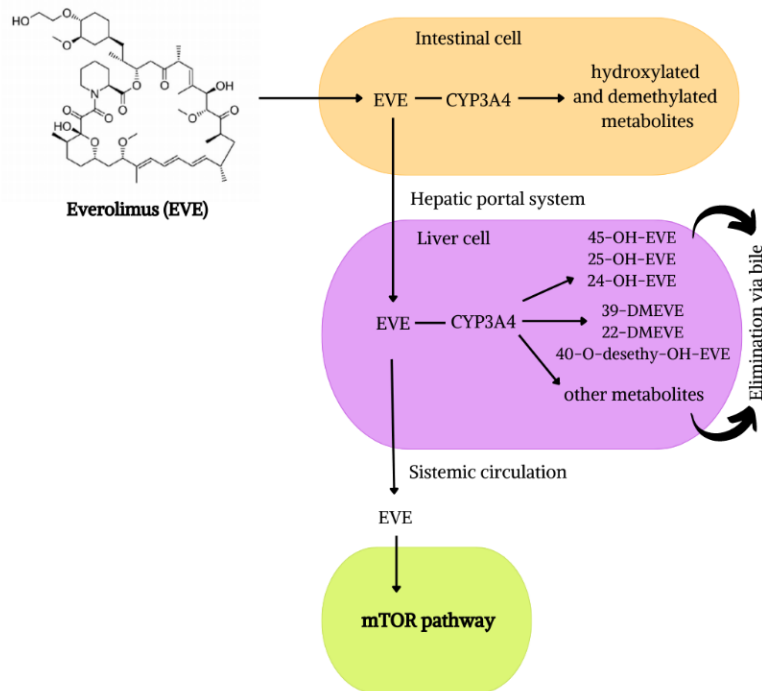
#### 3.5.3 Elimination

The plasma elimination half-life of EVE is approximately 30 hours, ranging from 18 to 35 hours across different treatment groups, with steady-state concentrations ( $C_{ss}$ ) achieved in 4 – 7 days<sup>51</sup>.

EVE undergoes extensive hepatic metabolism by CYP3A4, and to a lesser extent by CYP3A5 and CYP2C8<sup>50</sup>. The large interindividual variability associated with EVE biotransformation is due to the different activities of CYP3A4, CYP3A5, and CYP2C8. EVE metabolism results in six metabolites, including three monohydroxylated metabolites, two hydrolytic ring-opened products, and a phosphatidylcholine conjugate of EVE, which have exhibited low pharmacological activity<sup>51</sup> (**Figure 3**).

The majority of EVE is excreted in the bile in the form of metabolites (98%), and only 2% is eliminated in urine<sup>49,50</sup>. A population pharmacokinetic model with data from patients from

the EXIST-1, EXIST-2, and EXIST-3 studies showed that EVE follows a two-compartment model with first-order absorption and clearance<sup>52</sup>.



**Figure 3 – Everolimus (EVE) metabolism<sup>53</sup>.**

### 3.6. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus

Results from different EVE studies have led to the conclusion that the starting dose of EVE must be individualized according to BSA. Moreover, the dose depends on age and concomitant use of inducers or inhibitors of CYP3A4 and GpP. Therefore, the dose must be adjusted in order to target the therapeutic concentration range of 5 – 15 ng/mL.

The EXIST-3 study compared the efficacy and safety of EVE with low exposure (3-7 ng/mL) and high exposure (9-15 ng/mL) levels with placebo in TSC patients with refractory epilepsy<sup>42</sup>. Findings from EXIST-3 demonstrated a consistent and statistically significant relationship between seizure frequency reduction and EVE minimum plasma concentrations ( $C_{min}$ ) across all groups. In addition, doubling EVE exposure could more than double the likelihood of a response without significantly increasing the adverse events<sup>42</sup>. Afterward, a population pharmacokinetics-pharmacodynamics (PK/PD) model using data from EXIST-3 was carried out with the aim of confirming the recommended target concentration of 5-15 ng/ml based on the relationship between seizure frequency and EVE exposure<sup>52</sup>. The results showed that the response rates of patients with  $C_{min}$  below 5 ng/mL decreased more rapidly, and the response became more variable. TSC patients with  $C_{min} > 5$  ng/mL had an increased responder rate, ranging from 30% to 50%, after 6 months of treatment. The analysis also concluded that the median response rate was positively correlated with  $C_{min}$  exposure. Data was limited for

concentration values higher than 15 ng/mL, hampering the establishment of the corresponding safety profile. Importantly, this analysis supported the recommended target plasma concentration of 5-15 ng/ml when using EVE as an adjunctive treatment for TSC-associated refractory seizures<sup>52</sup>.

However, a large variability of  $C_{min}$  levels of EVE was reported in TSC patients, possibly due to the EVE being extensively metabolized by CYP3A4 and a substrate of GpP transporter<sup>54</sup>. This variability may compromise the therapeutic effect of EVE or lead to overdosing and, consequently, toxicity. Thus, therapeutic drug monitoring (TDM) of EVE, considering its  $C_{min}$  levels, is mandatory to achieve the optimal therapeutic effect<sup>49</sup>.

In order to establish recommendations for the target  $C_{min}$  range for TDM and the necessary corresponding doses of EVE, an analysis of the exposure-response relationship of EVE was developed<sup>54</sup>. A PK/PD model evaluated the effect of age and concomitant use of CYP3A4 inducers on EVE  $C_{min}$ , as well as the relationship between  $C_{min}$ -efficacy and  $C_{min}$ -safety<sup>54</sup>. The median  $C_{min}$  observed at the end of the core phase was 5.1 mg/m<sup>2</sup>/day (1.4-25.3 ng/mL) in the low exposure group and 8.3 mg/m<sup>2</sup>/day (0.8-22.0 ng/mL) in the high exposure group, with most patients having their  $C_{min}$  within the range of 5-15 ng/mL. In order to attain EVE  $C_{min}$ , samples were collected prior to the administration of that day's medication. The blood samples were collected every 4 weeks during the maintenance period, and every 2 weeks after any dose adjustments of EVE or other concomitant therapy. Samples were collected at steady-state, prior to dose administration, 20 to 28 hours after the last dose, and 4 hours after the previous dose<sup>54</sup>.

The effect of age and concomitant use of CYP3A4 inducers on  $C_{min}$  is due to the different rate of BSA increase and the CYP3A4 capacity according to the patients' age<sup>54</sup>. The change in EVE clearance is different if the clearance is normalized by BSA or not, because BSA increases until the age of 18 years and remains constant thereafter. The results revealed that dose-normalized  $C_{min}$  values were lower in patients younger than 6 years, and EVE clearance values normalized to BSA were lower in patients 12 years and older. Therefore, it is possible to conclude that dose-normalized  $C_{min}$  is inversely related to apparent clearance<sup>54</sup>.

Regarding efficacy, better seizure outcomes were achieved at higher  $C_{min}$  values, whereas the response rate was 29.9% in the exposure range of 3-7 ng/mL, 44.2% in 7-9 ng/mL, and 50% in 9-15 ng/mL<sup>54</sup>. The seizure frequency reduction in exposure rate values lower than 3 ng/mL (14.0%) was similar to the placebo (15.0%). The lowest EVE exposure, for which seizure frequency reduction was higher than placebo, was 5.3 ng/mL, and the data on safety and efficacy for  $C_{min}$  above 15 ng/mL is limited<sup>54</sup>. Accordingly, the recommendation is a target

concentration of 5-15 ng/mL, since the response rate was superior at this range. The reported adverse events were consistent with the safety and tolerability profile of EVE observed in previous studies. The nature and frequency of the side effects were similar in patients enrolled in the low exposure and high exposure group, with no significant differences in safety concerns across the EVE  $C_{min}$  exposure range of 3-15 ng/mL<sup>54</sup>. Based on these results, a starting dose scheme was proposed according to age and the concomitant use of CYP3A4 inducers (**Table 3**). The PK/PD analysis also suggests targeting an EVE  $C_{min}$  within the range of 5-7 ng/mL initially and 5-15 ng/mL in the event of an inadequate clinical response<sup>54</sup>.

According to the SPC of EVE,  $C_{min}$  must be evaluated at least 1 week after initiating the treatment, and the dose should be adjusted to attain the defined exposure range. The individualized administration of EVE should be titrated with dose increments of 1 to 4 mg to achieve the  $C_{min}$  that corresponds to the optimal clinical response. The dose titration should consider the efficacy, safety, age, concomitant therapy, and current EVE  $C_{min}$  values. In TSC patients with SEGA, once a stable dose is reached,  $C_{min}$  must be monitored every 3 to 6 months in patients with BSA changing, and every 6 to 12 months in patients with stable BSA. The SEGA volume should be evaluated approximately 3 months after the beginning of EVE treatment<sup>34</sup>.

Considering that AEDs are often inducers of CYP3A4, their concomitant administration can also affect EVE clearance<sup>54</sup>. Currently, it is known that EVE has a large pharmacokinetic variability among patients, a strong exposure-response correlation, a narrow concentration range, and a high risk of therapeutic failure or toxicity, as well as drug interactions with concomitant AEDs<sup>49</sup>. Therefore, the TDM allows the optimization of the individualized dosage regimen of EVE through targeting the defined exposure range, in order to improve efficacy and reduce adverse events<sup>55</sup>.

### **3.6.1. Drug-Drug Interactions (DDI)**

As aforementioned, EVE is extensively metabolized by CYP3A4 and is a substrate and inhibitor of GpP. For that reason, since EVE clearance can be affected by drugs that impact in their activity, EVE drug-drug interactions (DDI) are mainly with drugs that are inhibitors, inducers, or substrates of CYP3A4 and GpP<sup>1</sup>, as summarized in **Table 4**.

As expected, concomitant use of a potent CYP3A4 or GpP inhibitors, such as ketoconazole, is not recommended because it can cause metabolism reduction and increase EVE plasma concentration with risk of toxicity. On the other hand, moderate CYP3A4 or GpP inhibitors must be used with caution, and dose reduction may be required to manage adverse



effects. The concomitant treatment with CYP3A4 inducers, including AEDs (**Table 4**), can improve EVE metabolism causing a blood concentration decrease, and must be avoided<sup>34</sup>. EVE was approved as an adjunctive treatment for refractory epilepsy in TSC patients, which means that it is often administered concomitantly with other AEDs. Most of AEDs are either inducers or substrates of CYP3A4 and consequently enhance EVE metabolism, decreasing EVE exposure concentrations<sup>54</sup>. In this case, a higher dose of EVE is recommended in patients with concomitant use of AEDs, and EVE concentrations must be carefully monitored<sup>1</sup>.

**Table 4 – Drug-drug interactions with everolimus (EVE)**

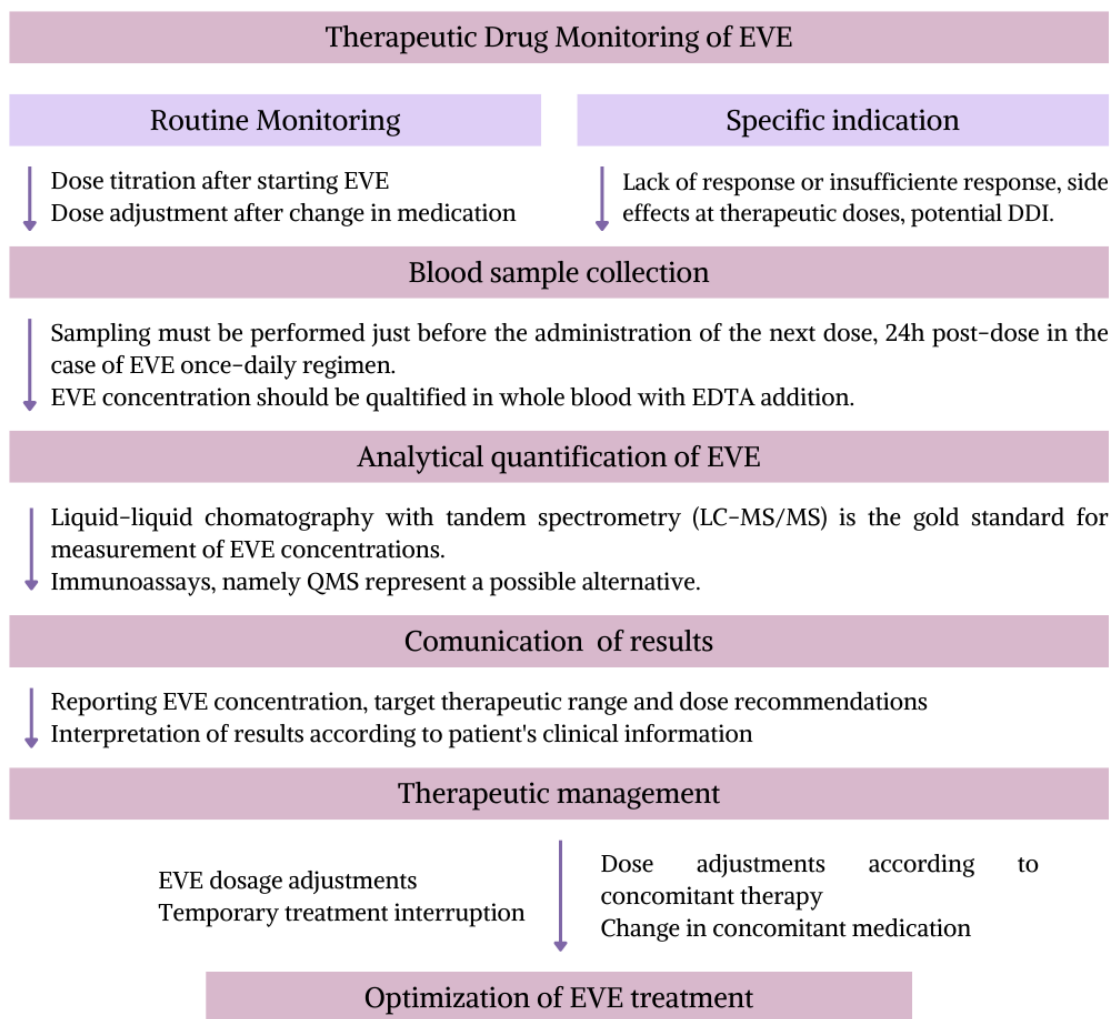
	<b>Drugs</b>	<b>Recommendation</b>
<b>Potent CYP3A4 and/or GpP inhibitors</b>	Ketoconazole, itraconazole, posaconazole, voriconazole, telithromycin, clarithromycin, ritonavir, atazanavir, darunavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir	Concomitant treatment of EVE with potent inhibitors is not recommended.
<b>Moderate CYP3A4 and/or GpP inhibitors</b>	Erythromycin, imatinib, verapamil, ciclosporin, fluconazole, diltiazem, dronedarone, amprenavir, fosamprenavir	Concomitant treatment with moderate inhibitors must be used with ratio, and further dose reduction may be required to manage adverse events. EVE concentrations should be assessed at least 1 week after dose adjustments.
<b>Potent and moderate CYP3A4 inducers</b>	Rifampicin, dexamethasone, AEDs (carbamazepine, phenobarbital, phenytoin), efavirenz, nevirapin	Concomitant treatment with potent inhibitors must be avoided. In patients receiving moderate inducers concomitantly, an increased EVE dose is required to achieve the same exposure. EVE concentrations should also be assessed at least 1 week after dose adjustments.
<b>CYP3A4 inducer</b>	<i>Hypericum perforatum</i>	Preparations containing <i>Hypericum perforatum</i> should not be used concomitantly with EVE

AEDs – Antiepileptic drugs; CYP – Cytochrome P450; EVE – Everolimus; GpP – Glycoprotein

### 3.6.2. Protocol for therapeutic drug monitoring (TDM)

TDM represents a valuable approach to individualize treatment with EVE, designing a dosage regimen specifically for each patient and, hence, optimize the treatment and reduce the risk of concentration-dependent adverse events<sup>56</sup>. The prerequisites for TDM have been widely described and EVE fulfills most of them: established relationship between plasma concentration and therapeutic effect, a narrow therapeutic range, a high inter-individual PK

variability that may result in unpredictable concentrations with risk of toxicity or therapeutic failure, the influence of patient compliance and numerous EVE DDI<sup>57</sup>. Thereby, TDM of EVE may be required as routine monitoring during dose titration of EVE, starting dose or dose adjustments after a change of medication, or due to a specific indication such as lack of response or insufficient response, side effects at therapeutic doses, or potential DDI<sup>58</sup> (**Figure 4**).



**Figure 4** – Protocol for Everolimus (EVE) therapeutic drug monitoring<sup>58</sup>.

The therapeutic range of EVE for TDM has already been established for the adjunctive treatment of TSC-associated refractory seizures in which EVE  $C_{min}$  is recommended to be within 5-15 ng/mL<sup>59</sup>. In order to quantify EVE  $C_{min}$ , the blood should be collected before the administration of the next dose, which means 24h post-dose in the case of EVE once-daily regimen<sup>59</sup>. EVE  $C_{ss}$  should be monitored 4-7 days after the administration of the first dose, at least 1 week after EVE dose adjustments, and between 2 to 4 weeks after initiation or alterations in concomitant administration of CYP3A4 inducers or inhibitors, as described in

**Table 5.** Additionally, EVE should be dosed consistently with or without food to reduce fluctuations<sup>57</sup>.

**Table 5** - Everolimus (EVE) sampling for therapeutic drug monitoring (TDM) after treatment initiation and during treatment maintenance

	<b>Purpose of TDM</b>	<b>Sampling</b>	<b>Timing</b>
<b>Initiation of EVE treatment</b>	EVE dose titration	Prior to administration ( $C_{min}$ )	4 – 7 days after EVE initiation
<b>EVE treatment maintenance</b>	Dose adjustments due to adverse events or drug interactions	Prior to administration ( $C_{min}$ )	1 week after dose adjustment
	Initiation or change in concomitant CYP3A4 inducers or inhibitors	Prior to administration ( $C_{min}$ )	2 to 4 weeks after initiation or alteration
	Regular monitoring	Prior to administration ( $C_{min}$ )	2 weeks, 6 weeks, and 12 weeks after EVE initiation
	Monitoring of EVE stable therapy	Prior to administration ( $C_{min}$ )	Every 3 to 6 or 6 to 12 months

$C_{min}$  – minimum plasma concentration; CYP – Cytochrome P450; EVE – Everolimus; TDM – Therapeutic drug monitoring.

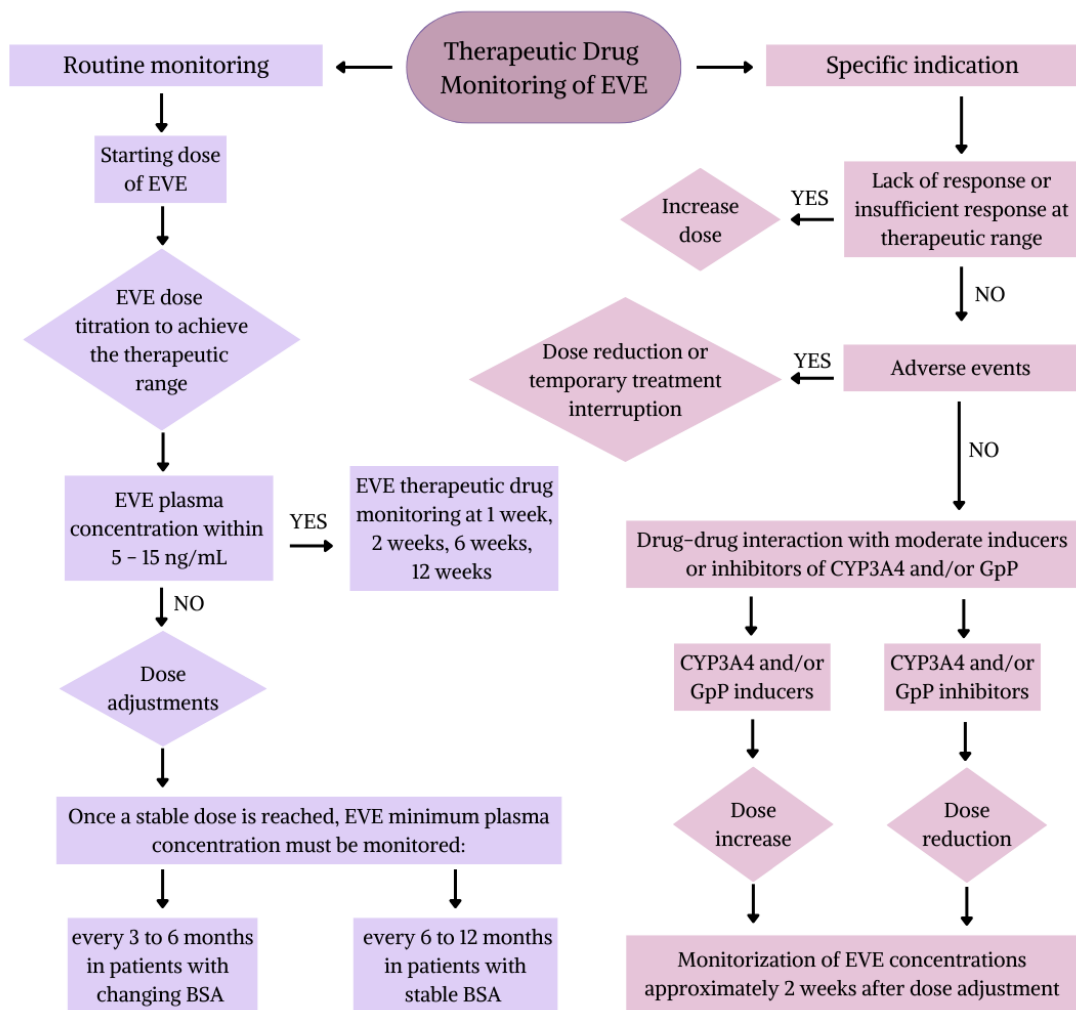
The success of the analytical method used in TDM strongly depends on the sample preparation, namely the physicochemical properties of the analytes, the environmental conditions, and the matrix components of the sample<sup>56</sup>. EVE is extensively distributed in erythrocytes and thus, its concentration should be quantified in whole blood<sup>59</sup>. The blood is usually drawn by venous blood sampling<sup>56</sup> and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) is the preferred anticoagulant used because it minimizes clotting problems and allows the quantification of multiple drugs in parallel<sup>57</sup>. There are several sample preparation methods and many of them involve protein precipitation with  $ZnSO_4$  followed by an extraction procedure and mass spectrometric detection. The most common extraction methods are solid-phase extraction and liquid-liquid extraction using chromatographic separation<sup>60</sup>.

Regarding EVE quantification, there are two analytical methods available: chromatographic techniques and immunoassays<sup>60</sup>. Currently, most laboratories use liquid chromatography with tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) as a gold standard for the measurement of EVE concentrations in TDM. The application of MS/MS as a detector allows greater sensitivity, achieving very low limits of detection and quantification, as well as high specificity allowing the discrimination of EVE and its metabolites<sup>60</sup>. Given that EVE and its metabolites differ slightly in structure, the selectivity of LC-MS/MS for the TDM of EVE needs to be improved, and

advancements have been made to obtain high-accuracy results<sup>56</sup>. Immunoassays are analytical methods based on the high affinity of the reaction between the antigen and antibody. These analytical methods offer advantages due to their ease of use and automation. The Quantitative Microsphere System (QMS) was recently approved by the FDA and validated for the analysis of EVE and represents a less expensive alternative to LC-MS/MS<sup>56</sup>. This assay is based on the competition between EVE in the sample and EVE coated into a microparticle for antibody binding sites, that is rapidly agglutinated in the presence of anti-EVE antibody reagent. If a sample with EVE is added, the agglutination reaction is partially inhibited. Therefore, EVE concentration is measured based on the rate of agglutination<sup>61</sup>. However, the lack of specificity of immunoassays, due to cross-reactivity with active and inactive metabolites remains its main disadvantage<sup>60</sup>. Since immunoassays are available in the market, several studies have evaluated and compared EVE concentrations measured with commercial immunoassays and LC-MS/MS methods and have reported inconsistent results<sup>57</sup>. Therefore, both analytical methods continued to be used according to the needs and capabilities of each laboratory. Furthermore, improvements in the different approaches of TDM must be continuously performed in order to overcome the remaining disadvantages of each technique<sup>56</sup>.

The communication of the results of EVE quantification should also include the reference therapeutic range, pharmacokinetic data, and dose recommendations<sup>58</sup>. The results must be interpreted according to the patient's clinical information. The EVE plasma concentration can be within the therapeutic range and still need a dose adjustment for clinical reasons, such as adverse events or lack of response<sup>58</sup>. The therapeutic management may require EVE dosage adjustments to achieve the optimal dose regimen, as well as in case of adverse events or DDI,

temporary treatment interruption of EVE, or alterations in concomitant medication<sup>58</sup>, as described in **Figure 5**.



**Figure 5 – Therapeutic management of Everolimus (EVE)**

Thus, TDM represents a well-established and recognized approach to define an individualized dosage regimen and contribute to the optimization of EVE treatment in patients with TSC-associated refractory seizures<sup>56</sup>.

#### 4. Conclusions & Future Perspectives

Refractory epilepsy remains one of the most prevalent and challenging neurologic manifestations in TSC patients. To date, the mTOR pathway is probably the most promising target for the better understanding and treatment of epilepsy<sup>35</sup>. Presenting a tolerable safety profile, the mTOR inhibitor EVE has shown successful results in seizure frequency reduction in patients with TSC-associated epilepsy 2 years and older. Additionally, EVE has particularities that cause its TDM to be mandatory, such as its narrow therapeutic range, risk of adverse events, metabolism by CYP3A4, and associated DDI<sup>56</sup>. Importantly, there is a correlation between drug exposure and pharmacological effects, making TDM a very helpful tool to optimize and individualize EVE posology. The TDM of EVE and corresponding therapeutic exposure range are already well established and implemented in clinical practice<sup>56</sup>. However, studies with results of the benefit conferred by TDM are missing.

Considering the success of EVE in reducing seizures as adjunctive treatment, future research to assess the efficacy and safety of EVE for children younger than 2 years old remains needed. EVE efficacy in younger patients is especially important given that the early onset of seizures is associated with neurodevelopmental outcomes in children with TSC, and early therapeutic intervention is crucial to avoid additional intellectual disability and TAND<sup>13</sup>. Additional research may explore the possibility of EVE preventing seizures at an early age in order to prevent not only cognitive impairment but also the severity of other TSC manifestations such as SEGA, renal AML and cutaneous lesions<sup>1</sup>. Therefore, the inhibition of the mTOR pathway as a strategy to prevent epileptogenesis in TSC is a promising goal and can also be applicable for other forms of epilepsy<sup>14</sup>.

In conclusion, as an inhibitor of the mTOR signaling pathway, EVE represents a disease-modifying therapy in TSC patients, and further research should investigate its potential to be an effective preventive treatment in TSC-associated epilepsy, and consequently TAND, as well as other neurologic diseases through an early intervention<sup>8</sup>.

## References

1. LECHUGA, Lorena; FRANZ, David Neal - **Everolimus as adjunctive therapy for tuberous sclerosis complex-associated partial-onset seizures.** Expert Review of Neurotherapeutics. ISSN 17448360. 19:10 (2019) 913–925. doi: 10.1080/14737175.2019.1635457.
2. SCHUBERT-BAST, Susanne; STRZELCZYK, Adam - **Review of the treatment options for epilepsy in tuberous sclerosis complex: towards precision medicine.** Therapeutic Advances in Neurological Disorders. ISSN 17562864. 14:2021). doi: 10.1177/17562864211031100.
3. CHU-SHORE, Catherine J. *et al.* - **The natural history of epilepsy in tuberous sclerosis complex.** Epilepsia. ISSN 00139580. 51:7 (2010) 1236–1241. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02474.x.
4. MISZEWSKA, Dominika; SUGALSKA, Monika; JÓŹWIAK, Sergiusz - **Risk factors associated with refractory epilepsy in patients with tuberous sclerosis complex: A systematic review.** Journal of Clinical Medicine. ISSN 20770383. 10:23 (2021). doi: 10.3390/jcm10235495.
5. TSC ALIANCE – TSC – **Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND).** Maryland, USA. 2018. [Acedido a: 25 de Abril de 2022]. Disponível na Internet: <https://www.tscalliance.org/about-tsc/signs-and-symptoms-of-tsc/brain-and-neurological-function/tand/>
6. CURATOLO, Paolo; MOAVERO, Romina - **mTOR Inhibitors in Tuberous Sclerosis Complex.** Current Neuropharmacology. ISSN 1570159X. 10:4 (2015) 404–415. doi: 10.2174/1570159x11209040404.
7. CURATOLO, Paolo *et al.* - **Management of epilepsy associated with tuberous sclerosis complex: Updated clinical recommendations.** European Journal of Paediatric Neurology. ISSN 15322130. 22:5 (2018) 738–748. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.05.006.
8. MOAVERO, Romina *et al.* - **Genetic pathogenesis of the epileptogenic lesions in Tuberous Sclerosis Complex: Therapeutic targeting of the mTOR pathway.** Epilepsy and Behavior. ISSN 15255069. 131:xxxx (2022) 107713. doi: 10.1016/j.yebeh.2020.107713.
9. NABBOUT, Rima *et al.* - **Pharmacotherapy for Seizures in Tuberous Sclerosis Complex.** CNS Drugs. ISSN 11791934. 35:9 (2021) 965–983. doi: 10.1007/s40263-021-00835-8.

10. HASBANI, Daphne M.; CRINO, Peter B. - **Tuberous sclerosis complex**. Handbook of Clinical Neurology, Part II. Vol. 148. Elsevier B.V., 2018. doi:10.1016/B978-0-444-64076-5.00052-1. ISBN 9780444640765. p. 814 – 821.
11. UYSAL, Sanem Pınar; ŞAHİN, Mustafa - **Tuberous sclerosis: A review of the past, present, and future**. Turkish Journal of Medical Sciences. . ISSN 13036165. 50:SI-2 (2020) 1665–1676. doi: 10.3906/sag-2002-133.
12. JOZWIAK, Sergiusz *et al.* - **Modifying genetic epilepsies – Results from studies on tuberous sclerosis complex**. Neuropharmacology. . ISSN 18737064. 166:2020). doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107908.
13. SALUSSOLIA, Catherine L. *et al.* - **Genetic Etiologies, Diagnosis, and Treatment of Tuberous Sclerosis Complex**. Annual Review of Genomics and Human Genetics. ISSN 1545293X. 20:2019) 217–240. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015354.
14. CITRARO, Rita *et al.* - **MTOR pathway inhibition as a new therapeutic strategy in epilepsy and epileptogenesis**. Pharmacological Research. ISSN 10961186. 107:2016) 333–343. doi: 10.1016/j.phrs.2016.03.039.
15. KINGSWOOD, John C. *et al.* - **Tuberous Sclerosis registry to increase disease Awareness (TOSCA) - Baseline data on 2093 patients**. Orphanet Journal of Rare Diseases. ISSN 17501172. 12:1 (2017) 1–13. doi: 10.1186/s13023-016-0553-5.
16. NABBOU, Rima *et al.* - **Epilepsy in tuberous sclerosis complex: Findings from the TOSCA Study**. Epilepsia Open. ISSN 24709239. 4:1 (2019) 73–84. doi: 10.1002/epi4.12286.
17. CAPAL, Jamie K. *et al.* - **Influence of seizures on early development in tuberous sclerosis complex**. Epilepsy and Behavior. ISSN 15255069. 70:2017) 245–252. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.02.007.
18. KOTULSKA, K. – **EPISTOP – Long-term, prospective study evaluating clinical and molecular biomarkers of epileptogenesis in a genetic model of epilepsy – tuberous sclerosis complex**. Poland, 2018. [Acedido a 3 de Junho de 2022]. Disponível na Internet: <https://cordis.europa.eu/project/id/602391/reporting>
19. WANG, Shelly; FALLAH, Aria; FALLAH, Aria - **Optimal management of seizures associated with tuberous sclerosis complex: Current and emerging options**. Neuropsychiatric Disease and Treatment. ISSN 11782021. 10:2014) 2021–2030. doi: 10.2147/NDT.S51789.



20. OVERWATER, Iris E. *et al.* - **Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs.** *Epilepsia*. ISSN 15281167. 56:8 (2015) 1239–1245. doi: 10.1111/epi.13050.
21. POEST CLEMENT, Emma VAN DER *et al.* - **Update on Drug Management of Refractory Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex.** *Pediatric Drugs*. ISSN 11792019. 22:1 (2020) 73–84. doi: 10.1007/s40272-019-00376-0.
22. PELLOCK, John M. *et al.* - **Which children receive vigabatrin? Characteristics of pediatric patients enrolled in the mandatory FDA registry.** *Epilepsy and Behavior*. ISSN 15255069. 60:2016) 174–180. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.03.030.
23. POEST CLEMENT, Emma A. VAN DER; SAHIN, Mustafa; PETERS, Jurriaan M. - **Vigabatrin for Epileptic Spasms and Tonic Seizures in Tuberous Sclerosis Complex.** *Journal of Child Neurology*. ISSN 17088283. 33:8 (2018) 519–524. doi: 10.1177/0883073818768309.
24. JENNESSON, Melanie *et al.* - **Clobazam therapy of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex.** *Epilepsy Research*. ISSN 09201211. 104:3 (2013) 269–274. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2012.10.010.
25. FRANZ, David Neal *et al.* - **Lamotrigine therapy of epilepsy in tuberous sclerosis.** *Epilepsia*. ISSN 00139580. 42:7 (2001) 935–940. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.042007935.x.
26. WILLEMS, Laurent M. *et al.* - **Efficacy, retention, and tolerability of brivaracetam in patients with epileptic encephalopathies: A multicenter cohort study from Germany.** *Frontiers in Neurology*. ISSN 16642295. 9:JUL (2018) 1–8. doi:10.3389/fneur.2018.00569.
27. COLLINS, James J. *et al.* - **Levetiracetam as adjunctive antiepileptic therapy for patients with tuberous sclerosis complex: A retrospective open-label trial.** *Journal of Child Neurology*. ISSN 08830738. 21:1 (2006) 53–57. doi: 10.1177/08830738060210011201.
28. MCDANIEL, Sharon S. *et al.* - **The ketogenic diet inhibits the mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway.** *Epilepsia*. ISSN 00139580. 52:3 (2011) 7–11. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.02981.x.
29. HESS, Evan J. *et al.* - **Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex.** *Epilepsia*. ISSN 15281167. 57:10 (2016) 1617–1624. doi: 10.1111/epi.13499.

30. PALAVRA, Filipe; ROBALO, Conceição; REIS, Flávio - **Recent Advances and Challenges of mTOR Inhibitors Use in the Treatment of Patients with Tuberous Sclerosis Complex**. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. ISSN 19420994. 2017:2017). doi: 10.1155/2017/9820181.
31. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Afinitor** - **Summary of Product Characteristics**. [Acedido a 5 de junho de 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_en.pdf)
32. EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Votubia**. [Acedido a 5 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votubia>
33. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - **Everolimus (Afinitor)**. [Acedido a 5 de junho de 2022]. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/everolimus-afinitor>
- 34- EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Votubia** - **Summary of Product Characteristics**. [Acedido a 5 de junho de 2022]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votubia-epar-product-information_en.pdf)
35. CURATOLO, Paolo *et al.* - **mTOR dysregulation and tuberous sclerosis-related epilepsy**. *Expert Review of Neurotherapeutics*. ISSN 17448360. 18:3 (2018) 185–201. doi: 10.1080/14737175.2018.1428562.
36. KRUEGER, Darcy A. *et al.* - **Everolimus for Subependymal Giant-Cell Astrocytomas in Tuberous Sclerosis From the Departments of Pediatrics and Neurology**. *D. N Engl J Med*. 19:4 (2010) 1801–1812.
37. KRUEGER, Darcy A. *et al.* - **Everolimus treatment of refractory epilepsy in tuberous sclerosis complex**. *Annals of Neurology*. ISSN 03645134. 74:5 (2013) 679–687. doi: 10.1002/ana.23960.
38. KRUEGER, Darcy A. *et al.* - **Long-term treatment of epilepsy with everolimus in tuberous sclerosis**. *Neurology*. ISSN 1526632X. 87:23 (2016) 2408–2415. doi: 10.1212/WNL.0000000000003400.
39. FRANZ, David Neal *et al.* - **Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): A multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial**. *The Lancet*. ISSN 1474547X. 381:9861 (2013) 125–132. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61134-9.
40. FRANZ, David Neal *et al.* - **Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma**

in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised **EXIST-1** study. *The Lancet Oncology*. ISSN 14745488. 15:13 (2014) 1513–1520. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70489-9.

41. BISSLER, John J. *et al.* - **Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.** *The Lancet*. ISSN 1474547X. 381:9869 (2013) 817–824. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61767-X.

42. FRENCH, Jacqueline A. *et al.* - **Adjunctive everolimus therapy for treatment-resistant focal-onset seizures associated with tuberous sclerosis (EXIST-3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study.** *The Lancet*. ISSN 1474547X. 388:10056 (2016) 2153–2163. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31419-2.

43. FRANZ, David N. *et al.* - **Everolimus for treatment-refractory seizures in TSC: Extension of a randomized controlled trial.** *Neurology: Clinical Practice*. ISSN 21630933. 8:5 (2018) 412–420. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000514.

44. CURATOLO, Paolo *et al.* - **Adjunctive everolimus for children and adolescents with treatment-refractory seizures associated with tuberous sclerosis complex: post-hoc analysis of the phase 3 EXIST-3 trial.** *The Lancet Child and Adolescent Health*. ISSN 23524642. 2:7 (2018) 495–504. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30099-3.

45. STOCKINGER, Jakob *et al.* - **Everolimus in adult tuberous sclerosis complex patients with epilepsy: Too late for success? A retrospective study.** *Epilepsia*. ISSN 15281167. 62:3 (2021) 785–794. doi: 10.1111/epi.16829.

46. DAVIES, Mark; SAXENA, Anurag; KINGSWOOD, John C. - **Management of everolimus-associated adverse events in patients with tuberous sclerosis complex: a practical guide.** *Orphanet Journal of Rare Diseases*. ISSN 17501172. 12:1 (2017) 1–14. doi: 10.1186/s13023-017-0581-9.

47. SAFFARI, Afshin *et al.* - **Safety and efficacy of mTOR inhibitor treatment in patients with tuberous sclerosis complex under 2 years of age - A multicenter retrospective study.** *Orphanet Journal of Rare Diseases*. ISSN 17501172. 14:1 (2019) 1–13. doi: 10.1186/s13023-019-1077-6.

48. KRUEGER, Darcy A. *et al.* - **Short-term safety of mTOR inhibitors in infants and very young children with tuberous sclerosis complex (TSC): Multicentre clinical experience.** *European Journal of Paediatric Neurology*. ISSN 15322130. 22:6 (2018) 1066–

1073. doi: 10.1016/j.ejpn.2018.06.007.

49. JACOB, Shery; NAIR, Anroop B. - **A review on therapeutic drug monitoring of the mTOR class of immunosuppressants: everolimus and sirolimus.** *Drugs and Therapy Perspectives.* ISSN 11791977. 33:6 (2017) 290–301. doi: 10.1007/s40267-017-0403-0.

50. KIRCHNER, Gabriele I.; MEIER-WIEDENBACH, Ivo; MANN, Michael P. **Clinical Pharmacokinetics of Everolimus.** 43:2 (2004) 83–95.

51. PATSALOS, P. - **Everolimus.** *Antiseizure Medication Interactions: a clinical guide.* Fourth edition. Switzerland: Springer, 2022 . p. 73 - 76.

52. COMBES, François Pierre *et al.* - **Population pharmacokinetics–pharmacodynamics of oral everolimus in patients with seizures associated with tuberous sclerosis complex.** *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics.* ISSN 15738744. 45:5 (2018) 707–719. doi: 10.1007/s10928-018-9600-2.

53. MIKA, Adriana; STEPNOWSKI, Piotr - **Current methods of the analysis of immunosuppressive agents in clinical materials: A review.** *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* ISSN 1873264X. 127:2016) 207–231. doi: 10.1016/j.jpba.2016.01.059.

54. FRANZ, David N. *et al.* - **Everolimus dosing recommendations for tuberous sclerosis complex–associated refractory seizures.** *Epilepsia.* ISSN 15281167. 59:6 (2018) 1188–1197. doi: 10.1111/epi.14085.

55. MUELLER-SCHOELL, Anna *et al.* - **Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs.** *European Journal of Clinical Pharmacology.* ISSN 14321041. 77:4 (2021) 441–464. doi: 10.1007/s00228-020-03014-8.

56. ZHANG, Yu; ZHANG, Rui - **Recent advances in analytical methods for the therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs.** *Drug Testing and Analysis.* ISSN 19427611. 10:1 (2018) 81–94. doi: 10.1002/dta.2290.

57. SHIPKOVA, Maria *et al.* - **Therapeutic drug monitoring of everolimus: A consensus report.** *Therapeutic Drug Monitoring.* ISSN 15363694. 38:2 (2016) 143–169. doi: 10.1097/FTD.0000000000000260.

58. BAUMANN, Pierre *et al.* - **Pharmacological Aspects.** *Diet and Nutrition in Palliative Care.* February (2011) 401–401. doi: 10.1201/b10936-40.

59. ROUŠAROVÁ, Jaroslava; ŠÍMA, Martin; SLANAŘ, Ondřej - **Therapeutic Drug Monitoring of Protein Kinase Inhibitors in Breast Cancer Patients.** *Prague medical report.* ISSN 12146994. 122:4 (2021) 243–256. doi: 10.14712/23362936.2021.22.

60. FREUDENBERGER, Kathrin; HILBIG, Urs; GAUGLITZ, Günter - **Recent advances in therapeutic drug monitoring of immunosuppressive drugs.** TrAC - Trends in Analytical Chemistry. ISSN 18793142. 79:2016) 257–268. doi: 10.1016/j.trac.2015.11.016.

61. THERMO SCIENTIFIC - **QMS® Everolimus (EVER).** [s.d.] 1–8.