



Rita Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Psoríase: Manifestações Clínicas e Opções de Tratamento” referente à Unidade Curricular “Estágio”, sob orientação, da Dra. Rita Mendes, da Doutora Marília João Rocha e do Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa e apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Imagem de capa retirada de: [https://elody.md/psoriazisul-poate-afecta-calitatea-vietii-cum-il-tratezi-alternativ/skin-deep-2-1/#iLightbox\[postimages\]/0](https://elody.md/psoriazisul-poate-afecta-calitatea-vietii-cum-il-tratezi-alternativ/skin-deep-2-1/#iLightbox[postimages]/0)

Rita Santos

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Psoríase: Manifestações Clínicas e Opções de Tratamento” referentes à Unidade Curricular “Estágio”, sob a orientação, respetivamente, da Dr.^a Rita Mendes, Doutora Marília João Rocha e do Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Julho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rita Santos, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2013145392, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 13 de julho de 2018

Rita Santos

(Rita Santos)

Agradecimentos

Numa altura em que me aproximo do final desta fase académica, resta-me agradecer a todas as pessoas que contribuíram para a minha formação.

Ao Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa pela orientação e por todo o seu apoio na elaboração desta monografia.

À equipa da farmácia dos Olivais por toda a amizade, carinho e ensinamentos. Foram 4 meses incríveis que vou para sempre recordar.

À Doutora Marília João, à Dra. Olga Ribeiro e restante equipa dos Serviços Farmacêuticos do CHUC pela simpatia com que me receberam e pelo crescimento profissional que me proporcionaram.

Aos meus pais, à minha irmã e aos meus avós quero agradecer pela presença e apoio constantes.

Aos meus amigos pela amizade durante o curso e por estarem sempre presentes.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, obrigada!!

Índice

Parte I – Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária	7
LISTA DE ABREVIATURAS	8
Introdução	9
1. Apresentação da Farmácia	10
2. Análise SWOT	11
2.1 Pontos fortes	12
2.1.1 Equipa técnica.....	12
2.1.2 Casos práticos.....	12
2.1.3 Preparação medicamentos manipulados.....	13
2.1.4 Campanhas de marketing na farmácia	13
2.1.5 Localização, horário funcionamento e instalações.....	13
2.2 Oportunidades	14
2.2.1 Formações	14
2.2.2 MNSR e Dispensa Exclusiva em Farmácia	14
2.2.3 Dermocosmética.....	14
2.2.4 Cashlogy	15
2.2.5. Atividades com a população	15
2.3 Pontos fracos	15
2.3.1 Associação DCI /marca comercial	15
2.3.2 Determinação de parâmetros bioquímicos	16
2.3.3. Formação em Produtos de Veterinária	16
2.3.4 Medicamentos homeopáticos.....	16
2.4 Ameaças	17
2.4.1 Mudança nos preços dos medicamentos	17
2.4.2 Receitas Manuais	17
2.4.3 Concorrência de espaços de saúde que vendem MNSRM.....	18
2.4.4 Medicamentos esgotados.....	18
3. Casos Práticos	19
Conclusão	20
Referências Bibliográficas	21
Parte II – Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar	22
LISTA DE ABREVIATURAS	23
Introdução	24
I. Farmácia Hospitalar	25
I.1 Atividade Farmacêutica	25
I.2 Serviços Farmacêuticos	25

2. Análise SWOT	26
2.1 Forças	27
2.1.1 Apresentações individuais	27
2.1.2 Cedência em ambulatório	27
2.1.3 Caderno do Estagiário	27
2.1.4 Atividades desenvolvidas no setor da Distribuição	28
2.2 Fraquezas	28
2.2.1 Duração do estágio	28
2.2.2. Plano Curricular de MICE	28
2.2.3 Estágio observacional	29
2.3 Oportunidades	29
2.3.1 Participação nas reuniões de serviço	29
2.3.2 Caso clínico	29
2.3.3 Setor de Farmacotecnia	30
2.3.4 Ambulatório do Edifício S. Jerónimo	31
2.4 Ameaças	31
2.4.1 Escassas oportunidades profissionais ao nível da FH	31
2.4.2. Contacto com o doente	31
2.4.3 Comunicação entre profissionais de saúde	32
Conclusão	33
Referências Bibliográficas	34
Anexos	35
Anexo 1 - Cronograma de estágio	35
Anexo 2 – Caderno do estagiário	36
Anexo 3 – Caso Clínico	39
Parte III – Psoríase: Manifestações Clínicas e Opções de Tratamento	45
LISTA DE ABREVIATURAS	46
Resumo	47
Abstract	48
I. Psoríase	49
I.1 Epidemiologia	49
I.2 Fisiopatologia	49
I.3 Manifestações clínicas	51
I.4 Diagnóstico	53
I.5 Tratamento	54
I.5.1 Terapêutica Tópica	55
I.5.2 Fototerapia	56

I.5.3 Terapêutica Sistémica	58
I.5.3.1 Metotrexato	58
I.5.3.2 Ciclosporina	59
I.5.3.3 Retinoides	60
I.5.4 Terapêutica Biológica	61
I.5.4.1 Anti-TNF	61
I.5.4.1.1 Infliximab	62
I.5.4.1.2 Adalimumab	62
I.5.4.1.3 Etanercept	63
I.5.4.2 Anti-IL-12/IL-23	64
I.5.4.2.1 Ustekinumab	64
I.5.4.3 Anti I7A	65
I.5.4.3.1 Secucinumab	65
I.5.4.3.2 Ixecizumab	66
I.5.4.4 Segurança	66
I.6 Considerações Finais	69
Referências Bibliográficas	70
Anexos	75
Anexo 1 – Manifestações clínicas da psoríase	75
Anexo 2 – Manifestações histológicas	77
Anexo 3 – Metabolismo do Metotrexato	78
Anexo 4 – Determinação da percentagem de área afetada por secção	78
Anexo 5 – Determinação da gravidade por secção	78
Anexo 6 – Índice Dermatológico de Qualidade de Vida	79
Anexo 7 – Algoritmo clínico	80

Parte I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Relatório de Estágio orientado pela Doutora Rita Mendes na Farmácia dos Olivais em
Coimbra, Cristina Almiro e Castro Unipessoal, Lda.

LISTA DE ABREVIATURAS

CHUC - Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

CT - Colesterol Total

DCI - Denominação Comum Internacional

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

HP - Hospital Pediátrico

IMC - Índice de Massa Corporal

IPO - Instituto Português de Oncologia

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM – EF - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MNSRM – Medicamento não Sujeito a Receita Médica

MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica

PA - Pressão Arterial

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Introdução

Este relatório insere-se na unidade Estágio Curricular incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). É uma das fases mais relevantes da formação, não só porque é o culminar de 5 anos, mas também porque é a fase que antecede a possibilidade de entrada no mercado de trabalho. Constitui uma oportunidade para nos familiarizarmos com o ambiente da farmácia comunitária, onde, *qui ça*, poderei passar parte do futuro.

O presente estágio decorreu do dia 8 janeiro ao dia 30 de abril de 2018 na Farmácia dos Olivais, em Coimbra, sob a orientação da Doutora Rita Mendes, sendo que aqui faço uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) das experiências vividas durante estes quatro meses e de tudo o que me proporcionou enquanto futura farmacêutica.

I. Apresentação da Farmácia

A Farmácia dos Olivais localiza-se na Rua Bernardo Albuquerque, Coimbra. Foi recentemente remodelada, está integrada num grupo de compras, é propriedade da Doutora Cristina Almiro e Castro e está atualmente sob a direção técnica da Doutora Ana Filipa Agria (Tabela I). Pelo facto de estar nas proximidades do Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), Hospital Pediátrico (HP), Instituto Português de Oncologia (IPO), Maternidade Bissaya Barreto e estabelecimentos de ensino, abrange uma população diversificada e de diferentes faixas etárias. Para além disso, a farmácia apoia e colabora com diversas instituições vizinhas.

A farmácia dispõe de vários serviços entre os quais se destacam: o de Nutrição, Consulta do Pé Diabético, Preparação Individualizada da Medicação, Cessaçã Tabágica, Administração de Injetáveis, entre outros. Procede à recolha de medicamentos fora do prazo, através do VALORMED e é aderente do Programa de Troca de Seringas, que tem como objetivo prevenir infeções pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e pelos vírus das Hepatites B e C nas pessoas que utilizam drogas injetáveis.

A farmácia encontra-se aberta todos os dias, até às 24H, incluindo Domingos e feriados, possibilitando à população, uma maior acessibilidade aos medicamentos. Para além disso, a farmácia oferece aos seus utentes programas de fidelização materializados em cartões com vantagens únicas na sua utilização.

Tabela I: Recursos humanos.

Nome	Categoria Profissional
Dra. Cristina Almiro	Gerência
Dra. Ana Filipa Agria	Diretora-Técnica
Dra. Ana Tadeu Brandão	Farmacêutica Substituto
Dra. Daniela Monteiro	Farmacêutica Substituto
Dra. Rita Mendes	Farmacêutica Substituto
Dra. Inês Gonçalves	Farmacêutica Substituto
Dra. Anabela Rocha	Farmacêutica
Dra. Andreia Figueiredo	Técnica de Farmácia
Fátima Frias	Auxiliar de limpeza

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) é uma análise feita a dois níveis: externo e interno.

A nível externo, procuram-se as oportunidades (*Opportunities*) e as eventuais ameaças (*Threats*). A nível interno são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weakness*) do estágio (HARRISON, 2010), correspondendo assim à minha visão como estagiária, perante os conhecimentos adquiridos na faculdade e a sua aplicabilidade na farmácia.

De seguida apresento, na tabela 2, a reunião das forças, fraquezas, oportunidades e ameaças que identifiquei ao longo do período de estágio.

Tabela 2: Análise SWOT - principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

Análise Interna	Análise Externa
Pontos Fortes	Oportunidades
<ul style="list-style-type: none">➤ Equipa técnica➤ Casos práticos➤ Preparação medicamentos manipulados➤ Campanhas de a <i>Uf_Yhb</i> na farmácia➤ Localização, horário de funcionamento e instalações	<ul style="list-style-type: none">➤ Formações➤ MNSRM e Dispensa Exclusiva em Farmácia➤ Dermocosmética➤ <i>Cashlogy</i>➤ Atividades com a população
Pontos Fracos	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">➤ Associação Denominação Comum Internacional (DCI) /marca comercial➤ Determinação de parâmetros bioquímicos➤ Formação em produtos de veterinária➤ Medicamentos Homeopáticos	<ul style="list-style-type: none">➤ Mudança nos preços dos medicamentos➤ Receitas Manuais➤ Concorrência de espaços de saúde que vendem MNSRM➤ Medicamentos esgotados

2.1 Pontos fortes

2.1.1 Equipa técnica

A farmácia dos Olivais é constituída por uma equipa técnica jovem e dinâmica. Aprendi o verdadeiro significado do conceito “equipa”, pois não só há uma ótima relação de interajuda, como também todos estão motivados para fazer mais e melhor. Por isso, a minha integração enquanto estagiária correu muito bem, senti-me sempre à vontade para colocar as minhas dúvidas e inseguranças.

Apesar de existirem funções comuns a toda a equipa técnica, cada elemento tem funções específicas, como por exemplo, a gestão de *stocks*, *marketing*, publicidade, etc. Essas funções diferenciadas permitiram-me ver a perspetiva de trabalho de cada elemento tornando esta experiência mais enriquecedora.

No primeiro dia de estágio foi-me explicado a estrutura do mesmo. Comecei pelas encomendas e arrumação dos medicamentos, depois passei a assistir a atendimentos e a conferir o receituário e no final, o atendimento ao público. Esta evolução progressiva permitiu ambientar-me e conhecer melhor os medicamentos e as situações adequadas à sua dispensa.

2.1.2 Casos práticos

O atendimento ao público é algo complexo que requer confiança e boas capacidades de comunicação. Por isso, enquanto não fazia atendimento ao público, foram-me colocados casos práticos aos quais tinha que dar uma solução. Esta atividade de simulação não só aumentou a minha segurança como também permitiu-me desenvolver capacidades de interação e comunicação com os utentes. Proporcionou-se ainda, aumentar o conhecimento acerca dos vários produtos da farmácia e do sistema informático Sifarma 2000®.

Alguns desses casos foram acerca da dermatite seborreica, celulite, eritema da fralda, *Caseum amigdalino*, cabelo oleoso e pontas secas, entre outros.

2.1.3 Preparação medicamentos manipulados

“Os medicamentos manipulados podem ser classificados como Fórmulas Magistrais, quando são preparados segundo uma receita médica que especifica o doente a quem o medicamento se destina, ou Preparados Oficiais, quando o medicamento é preparado segundo indicações compendiais, de uma Farmacopeia ou Formulário” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004). A farmácia do Olivais dispõe de um laboratório devidamente equipado que facilita a preparação dos manipulados. Durante o estágio tive a oportunidade de contactar

com alguns dos quais destaco o álcool boricado, solução de captopril e pomada de enxofre precipitado 1%. Durante a sua preparação foi-me dada autonomia para preencher as respetivas fichas, o registo do movimento das matérias-primas e alguns passos da preparação propriamente dita. Foi algo que valorizei imenso, pois este tipo de medicamentos fazem parte da formação académica nomeadamente em unidades curriculares como Farmácia Galénica e Tecnologia Farmacêutica. Poder prepara-los foi gratificante, porque apesar da maioria dos medicamentos estar já na sua forma final, há situações que precisam de uma adaptação, de forma a responder às características fisiopatológicas do doente.

Para além dos manipulados, tive a oportunidade de preparar suspensões orais de antibióticos, que uma vez instáveis, são preparadas no momento da dispensa.

2.1.4 Campanhas de *marketing* na farmácia

Unidades curriculares como *Marketing* e Comunicação e Organização e Gestão Farmacêutica dão grande importância ao *marketing* e publicidade. Ao chegar à farmácia, pude constatar que as ferramentas adquiridas nessas unidades curriculares são realmente muito importantes para promover os produtos.

Enquanto estagiária assisti a várias campanhas de *marketing*. Desde as renovações das montras, à reorganização das gôndolas, a organização de lineares, entre outros. Foi interessante observar que a simples mudança do local do produto era o suficiente para o promover, por exemplo, os produtos destacados no balcão tinham grande impacto para compras de impulso.

O facto de a farmácia dispor de uma página de *Facebook*, permitia não só a divulgação das várias campanhas em vigor, como também ter um contacto mais próximo com as pessoas.

2.1.5 Localização, horário funcionamento e instalações

Como já foi mencionado, a farmácia dos Olivais foi recentemente remodelada, tem um horário de funcionamento alargado, pois está aberta até às 24h todos os dias. Para além disso está na proximidade de vários Hospitais, clínicas, escolas etc.

Durante o tempo de estágio, estagiei em diferentes horários e dias, como fins de semana, dias úteis e feriados, possibilitando-me ver as diferenças de público nesses mesmos dias. Considero que foi uma mais-valia, pois permitiu-me ter contacto com uma maior diversidade de situações e utentes, contribuindo assim para uma maior variedade nos atendimentos que executei.

Relativamente às instalações, a farmácia apresenta ótimas instalações e equipamentos. A organização dos medicamentos nas gavetas e armários é bastante intuitiva o que permitiu uma fácil organização dos mesmos, tornando a arrumação e o atendimento mais rápido.

2.2 Oportunidades

2.2.1 Formações

As funções atualmente assumidas pelo farmacêutico ultrapassam o seu papel enquanto técnico do medicamento. Atendendo às necessidades atuais de um público cada vez mais exigente, o farmacêutico deve estar preparado para as múltiplas situações que podem ocorrer no dia a dia.

Ao longo do tempo de estágio, tive a oportunidade de assistir a algumas formações de marcas como a Filorga[®], Uriage[®], Isdin[®], Caudalie[®], Boiron[®] e Pharma North[®] que têm produtos que a farmácia comercializa. Foi importante aprender as diferenças entre os produtos para que o aconselhamento prestado ao utente fosse mais eficaz.

2.2.2 MNSR e Dispensa Exclusiva em Farmácia

Muitas vezes os utentes requeriam, mesmo sem receita, medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM). Era sempre explicado a obrigatoriedade da mesma ao utente devido à necessidade de avaliação médica na sua toma.

Durante todo o estágio, foram-me explicados vários medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e medicamentos não sujeitos a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MSRM-EF) adequados às várias situações assim como técnicas de *cross-selling* a aplicar no atendimento e medidas não farmacológicas. Para além disso, a farmácia dos Olivais tem protocolos disponíveis para consulta que foram muito úteis para conseguir atender às necessidades do utente.

2.2.3 Dermocosmética

A farmácia dos Olivais dispõe de uma grande variedade de marcas de cosmética, destacando assim o papel do farmacêutico, que não se limita apenas ao medicamento. Dada essa variedade, o mesmo requer conhecimento acerca dos vários produtos de cada marca sabendo aconselhar o melhor para cada pessoa.

Foi uma grande oportunidade, poder estar em contacto com estes produtos, conhece-los melhor e aprender a aconselhar um em vez de outro tendo em conta as suas

diferenças. A farmácia para além desta variedade, recebia regularmente conselheiras de algumas marcas para que as utentes pudessem ter um aconselhamento mais personalizado às suas características.

2.2.4 Cashlogy

O *Cashlogy* é uma tecnologia que facilita os pagamentos, automatizando e simplificando todos os processos de gestão de caixa.

A utilização deste aparelho na farmácia foi uma mais-valia, pois permitiu evitar erros relacionados com o troco e assim estar mais focado no atendimento. O facto de registar todos os movimentos permitiu também facilitar as contas no fim do dia.

2.2.5. Atividades com a população

O farmacêutico para além de especialista do medicamento é um agente de saúde pública sendo um dos profissionais de saúde mais próximos da população.

Durante o estágio foram várias as atividades desenvolvidas pela farmácia dos Olivais. A título de exemplo, a caminhada do dia 29 abril, que teve como objetivo o convívio com os utentes e a promoção da atividade física. Estas atividades são formas ativas de promover a saúde e aproximar o farmacêutico do utente.

2.3 Pontos fracos

2.3.1 Associação DCI /marca comercial

Enquanto estudante tive sempre muito presente o princípio ativo do medicamento e menos o nome comercial. Quando cheguei à farmácia, tive alguma dificuldade em associar ambos. Por exemplo, para identificar as benzodiazepinas e psicotrópicos nas faturas (procedimento após dar entrada da encomenda) despendia algum tempo a distinguir os princípios ativos do nome comercial. Para além disso, muitos utentes dirigiam-se à farmácia a pedir determinado medicamento pelo nome comercial. Apercebi-me, nomeadamente no momento da receção da encomenda, que o conhecimento dos nomes comerciais ia aumentando com a experiência.

Desde 2012, a prescrição de medicamentos é efetuada por DCI (ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE, 2014), o que facilitou a identificação do princípio ativo logo no momento em que o doente apresentava a prescrição. No entanto, gerava-se alguma confusão nos utentes que não sabiam se havia ou não diferença entre o genérico e a marca comercial. Explicava que o genérico demonstrava igual eficácia, segurança e qualidade em

relação ao medicamento de referência e que os custos do mesmo já tinham sido suportados na investigação original, mas mesmo assim, senti que alguns utentes tinham alguma relutância na tomada de decisão devido à disparidade de preço associado.

2.3.2 Determinação de parâmetros bioquímicos

A farmácia dos Olivais dispõe de vários serviços entre os quais se destaca a medição de vários parâmetros como Índice de Massa Corporal (IMC), Pressão Arterial (PA), Glicemia capilar, Colesterol Total (CT), entre outros.

No início do estágio, senti alguma insegurança nestas medições, principalmente na do CT. Nos estágios de verão que já tinha feito, foram poucas as vezes que realizei estas medições o que fez com que chegasse a esta altura e não me sentisse confiante. Apesar disso, a equipa foi excelente. Deram-me dicas essenciais para uma boa medição e ainda pude praticar na equipa para que ganhasse confiança e prática.

Nomeadamente, no dia 13 de fevereiro com o intuito de avaliar o risco cardiovascular realizaram-se rastreios na farmácia e tive a oportunidade de colocar em prática as técnicas aprendidas.

2.3.3. Formação em Produtos de Veterinária

A farmácia dos Olivais apresenta uma grande variedade de produtos de veterinária. Apesar de termos preparação acerca desta temática, considero que é insuficiente para responder às necessidades dos utentes. No entanto, assisti a alguns atendimentos ao público em que os utentes requeriam este tipo de produtos, principalmente para cães e gatos, e assim ouvir atenciosamente o aconselhamento prestado.

No final do estágio, já conhecia bastantes produtos e sabia o que os tornava adequados a cada animal sendo assim mais fácil o seu aconselhamento.

2.3.4 Medicamentos homeopáticos

“Um medicamento homeopático é um medicamento obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* ou matérias-primas homeopáticas, de acordo com um processo de fabrico descrito na farmacopeia europeia, ou na sua falta, em farmacopeia utilizada de modo oficial num Estado membro, e que pode ter vários princípios” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2006).

Durante o meu estágio, uma das questões que coloquei à equipa foi o seu parecer acerca deste tipo de medicamentos, pois tinha pouco conhecimento nesta área. Não só porque é algo recente como também raramente abordado ao longo da formação académica. Para além da explicação dada pela equipa, em março pude assistir a uma formação do

laboratório *Boiron*[®] que se dedica a estes produtos. Pude assim aumentar o meu conhecimento e principalmente segurança acerca deste tipo de medicamentos, permitindo a sua indicação em utentes polimedicados, crianças e/ou grávidas conforme as suas necessidades.

2.4 Ameaças

2.4.1 Mudança nos preços dos medicamentos

Durante o estágio pude constatar que a mudança do preço nos MSRM era frequente.

Como consequência dessa mudança, muitas das vezes o preço escrito nas embalagens não era sempre igual. Associado a isso, a comparticipação dos medicamentos também sofria alterações. Tal situação gerava dúvidas em alguns utentes, principalmente quando tinham receitas com validade longa em que tendo várias unidades do mesmo medicamento, não levavam tudo de uma vez só, por isso num mês podiam pagar um valor e no mês seguinte um valor diferente pelo mesmo medicamento, criando assim uma maior dificuldade no diálogo com o utente.

2.4.2 Receitas Manuais

Hoje em dia, apesar de serem em menor quantidade, a prescrição manual é permitida apenas em situações excecionais em que nessas situações o prescritor deve assinalar com uma cruz o motivo dessa exceção: Falência informática, Inadaptação fundamentada do prescritor, previamente confirmada e validada anualmente pela respetiva Ordem Profissional, Prescrição no domicílio e até 40 receitas/mês (ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE, 2014).

Neste tipo de receitas, por vezes há dificuldade em ler o que está escrito. Cada vez que tal situação sucedia, havia dupla confirmação com a equipa para diminuir a probabilidade de erro.

Apesar de serem situações de exceção, podem por a vida do utente em risco, por erros de interpretação no nome do medicamento e/ou na dosagem do mesmo.

A prática fez com que identificasse mais facilmente os medicamentos, no entanto nunca descartava uma segunda leitura por outra pessoa.

2.4.3 Concorrência de espaços de saúde que vendem MNSRM

Espaços como parafarmácias são um desafio, incitamento à necessidade de aperfeiçoar cada vez mais a diferenciação nas farmácias, pois conseguem fazer compras em grandes quantidades conseguindo vender os produtos a um preço mais baixo.

Hoje em dia as pessoas estão cada vez mais informadas e preocupadas em economizar, por isso procuram os melhores preços e promoções. Apesar desta situação, há circunstâncias em que o aconselhamento farmacêutico assume um papel importante na decisão da compra destes produtos, levando que a escolha incida sobre farmácia.

2.4.4 Medicamentos esgotados

Durante o estágio apercebi-me que eram vários os medicamentos que surgiam como esgotados por parte dos armazenistas e laboratórios. Esta situação obrigava a farmácia a despende tempo para tentar conseguir algumas unidades dos medicamentos em falta. Infelizmente por vezes não era possível, situação esta que originava por parte dos utentes alguma insatisfação pois implicava a mudança para um medicamento de outro laboratório com o qual o utente não estava familiarizado ou um medicamento diferente daquele que antes tomava.

3. Casos Práticos

Caso 1

JM, 50 anos, dirige-se à farmácia para adquirir alguns produtos habituais e questiona-me acerca do nome do novo produto para o tratamento de fungos nas unhas que tem visto na televisão, pois é um problema que o atormenta há algum tempo e que não tem tido resultados com os tratamentos que já fez.

Perante esta situação, identifiquei o produto que a senhor JM se referia, *Pedisilk*[®]. É um dispositivo médico que diz tratar as unhas com fungos criando um ambiente pouco favorável ao seu desenvolvimento, promovendo a regeneração das unhas melhorando a sua aparência prevenindo a propagação do fungo ao criar uma película que evita a disseminação da infeção para unhas saudáveis. No entanto, como qualquer outro tratamento para as micoses nas unhas, é um tratamento prolongado pois o crescimento da unha é lento. Expliquei ao senhor JM, a necessidade da continuidade do tratamento e dos cuidados a ter com a unha nestas condições. Para além disso, apresentei o serviço de pé diabético/podologista da farmácia. Descrevi o que consistia e os benefícios inerentes. O senhor JM ficou interessado e marcou a sua consulta.

Caso 2

MS, 30 anos, dirige-se à farmácia e solicita algo para a tosse que tem desde o dia anterior, justificando a mesma com mudanças de temperatura.

Quando questionada acerca do tipo de tosse, a doente afirmava “é uma tosse seca irritativa, mas sinto que por vezes tenho algo para libertar” (sic).

Perante esta situação, optei por escolher *Bronchodual*[®] solução oral que se caracteriza por ter uma dupla ação: aliviar a tosse seca e a tosse com expetoração (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - BRONCHODUAL, 2016). Sugeri a lavagem nasal, com água do mar ou soro fisiológico para que as secreções nasais não fossem para a região pulmonar e assim agravar a tosse.

Para além disto, sugeri um suplemento de vitamina C, *Cebiolon*[®], para reforçar o sistema imunitário (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - CEBIOLON, 2015), que muitas vezes se encontra fragilizado e daí o organismo se ressentir perante as “mudanças de temperatura” como referidas pela MS.

Conclusão

O estágio em farmácia comunitária é sem dúvida um elemento chave na formação. Com a realização do mesmo, tive a oportunidade de contactar com várias realidades da vida quotidiana, estar próxima das pessoas, consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do curso, observar de forma próxima o modo como a farmácia está organizada e como é feita a sua gestão.

Dadas as necessidades atuais, um público cada vez mais exigente e o facto de o farmacêutico ser um profissional de saúde muito próximo da população, cria a necessidade de estarmos preparados para as várias situações que podem ocorrer no dia a dia. E este estágio permitiu-me ter uma breve experiência disso mesmo.

Com o passar do tempo, o farmacêutico passou a ser confundido como um simples “vendedor” de medicamentos. Perante esta situação, cabe a nós futuros farmacêuticos mudar este rumo. É fundamental que todos os farmacêuticos assumam o seu verdadeiro papel perante a sociedade: o de agente de saúde, inclinado cada vez mais a orientar o doente sobre o uso do medicamento e atuar também na prevenção para melhorar a qualidade de vida da população.

Recordo-me de iniciar o estágio em janeiro, insegura e nervosa quando pensava em aconselhamento farmacêutico. Hoje, termino mais confiante, segura dos meus conhecimentos e motivada em fazer um melhor trabalho garantindo sempre a saúde do doente.

Referências Bibliográficas

ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE - **Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde.** 3 (2014) 1–26.

ADMINISTRAÇÃO CENTRAL DO SISTEMA DE SAÚDE - **Normas relativas à prescrição de medicamentos e produtos de saúde.** 3 (2014) 1–23.

HARRISON, J. P. - **Strategic Planning and SWOT analysis.** Essentials of Strategic Planning in Healthcare. 1:12 (2010) 91–108.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Portaria nº594/2004, de 2 de junho.** Diário da República, 1.ª série-B. 129 (2004) 3441–5.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **DL nº 176/2006 de 30 de agosto.** Diário da República 1.ª série. (2006) 6297–6303.

INFARMED, I.P. – **Bronchodual®: Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 1 de julho de 2018). Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=587282&tipo_doc=rcm

INFARMED, I.P. – **Cebiolon®: Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 1 de julho de 2018). Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1517&tipo_doc=rcm

Parte II

Relatório de Estágio em Farmácia Hospitalar

(Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E)

Relatório de Estágio orientado pela Doutora Marília João Rocha

LISTA DE ABREVIATURAS

CHUC - Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FH - Farmácia Hospitalar

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

RCM - Resumo das Características do Medicamento

SF - Serviços Farmacêuticos

SNS - Serviço Nacional de Saúde

SWOT - *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats* (Pontos Fortes, Pontos Fracos, Oportunidades e Ameaças)

UMIV - Unidade de Misturas Intravenosas

UPC - Unidade de Preparação de Citotóxicos

Introdução

Este relatório insere-se na unidade Estágio Curricular incluído no plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC). O estágio decorreu desde o dia 2 de maio a 29 de junho de 2018 no Centro Hospitalar da Universidade de Coimbra (CHUC), sob a orientação da Doutora Marília João Rocha.

A 2 março de 2011, o Decreto-Lei n.º 30/2011, criou o CHUC. Resultou da fusão do Centro Hospitalar de Coimbra, E.P.E, do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra e dos Hospitais da Universidade de Coimbra, E.P.E, com o objetivo de melhorar a prestação de cuidados de saúde.

O Estágio Curricular é uma das fases mais importantes da formação, não só porque é o culminar de 5 anos, mas também porque é a fase antecedente à entrada no mercado de trabalho. Esta unidade constitui uma oportunidade para aplicar conhecimentos adquiridos e observar a realidade da prática farmacêutica em contexto hospitalar.

No primeiro dia, foi apresentado, pela Doutora Marília, a estrutura do estágio, bem como a distribuição dos alunos pelos diferentes setores.

De acordo com a calendarização em anexo (I), tive a oportunidade de contactar com o setor de distribuição e com o setor de farmacotecnia. Por isso, ao longo deste relatório faço uma análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) das experiências vividas durante o período de estágio.

I. Farmácia Hospitalar

I.1 Atividade Farmacêutica

A farmácia hospitalar (FH) é uma área de especialidade reconhecida pela OF e parte integrante dos cuidados prestados aos utentes numa instituição de saúde (CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 2018).

O Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962 veio regulamentar a atividade farmacêutica hospitalar. De acordo com o mesmo, FH designa-se como o conjunto de atividades farmacêuticas que são exercidas em organismos hospitalares ou serviços a eles ligados para colaborar nas funções de assistência que pertencem a esses organismos e serviços e promover a ação de investigação científica e de ensino que lhes couber. Estas atividades farmacêuticas exercem-se através de serviços farmacêuticos (DECRETO-LEI N.º 44 204, DE 2 DE FEVEREIRO DE 1962, 1962).

O farmacêutico hospitalar presta serviços aos utentes e aos profissionais de saúde nos hospitais e na sociedade (CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR, 2018) integrando uma vasta equipa multidisciplinar de saúde, estando diretamente envolvido na aquisição e boa gestão dos medicamentos, na sua preparação e distribuição, gerando a informação de natureza clínica, científica ou financeira que o sistema carece, especialmente na avaliação da inovação terapêutica e monitorização dos ensaios clínicos (OF, 2018).

I.2 Serviços Farmacêuticos

Os serviços farmacêuticos do CHUC, E.P.E., localizam-se no piso -2 do Polo HUC.

De acordo com o Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de fevereiro de 1962, os SF, designam-se como sendo departamentos com autonomia técnica, sem prejuízo de estarem sujeitos à orientação geral dos órgãos da administração, perante os quais respondem pelos resultados do seu exercício (DECRETO-LEI N.º 44 204, DE 2 DE FEVEREIRO DE 1962, 1962). São constituídos por áreas funcionais, no que respeita a medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos: seleção e aquisição; receção e armazenagem; preparação; controlo; distribuição; informação; farmacovigilância, farmacocinética e farmácia clínica (BROU *et al.*, 2005).

As responsabilidades assumidas incluem a gestão do medicamento e de outros produtos farmacêuticos, a responsabilidade pela implementação e monitorização da política de medicamentos, definida no Formulário Hospitalar Nacional de Medicamentos e pela Comissão de Farmácia e Terapêutica, a gestão dos medicamentos experimentais e dos dispositivos utilizados para a sua administração, bem como os demais medicamentos já

autorizados, eventualmente necessários ou complementares à realização dos ensaios (BROU *et al.*, 2005).

2. Análise SWOT

A análise SWOT (*Strengths, Weakness, Opportunities, Threats*) é uma análise feita a dois níveis: externo e interno.

A nível externo, procuram-se as oportunidades (*Opportunities*) e as eventuais ameaças (*Threats*). A nível interno são avaliados os pontos fortes (*Strengths*) e os pontos fracos (*Weakness*) do estágio (HARRISON, 2010), correspondendo assim à minha visão como estagiária, perante os conhecimentos adquiridos na faculdade e a sua aplicabilidade na FH.

De seguida apresento, na tabela I, uma reunião das forças, fraquezas, oportunidades e ameaças que identifiquei ao longo do período de estágio no CHUC.

Tabela I: Análise SWOT - principais pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças.

Forças	Fraquezas
<ul style="list-style-type: none">• Apresentações individuais• Cedência em ambulatório• Caderno do estagiário• Atividades desenvolvidas no sector de Distribuição	<ul style="list-style-type: none">• Duração do Estágio• Plano curricular de MICEF• Estágio observacional
Oportunidades	Ameaças
<ul style="list-style-type: none">• Participação nas reuniões de serviço• Caso clínico• Sector de Farmacotecnia• Ambulatório do Edifício S. Jerónimo	<ul style="list-style-type: none">• Escassas oportunidades profissionais ao nível da FH• Contacto com o doente• Comunicação entre profissionais de saúde

2.1 Forças

2.1.1 Apresentações individuais

Durante o período de estágio, os estagiários apresentaram, em reuniões previamente marcadas, o setor com que contactaram e um caso clínico. Na apresentação do setor era abordada a respetiva organização e as atividades nele desenvolvidas durante o período de estágio. Estas apresentações constituíram uma mais-valia, pois dada a impossibilidade de integrar todos os setores, permitiu conhecê-los um pouco mais pela perspetiva dos estagiários.

2.1.2 Cedência em ambulatório

A distribuição em regime de ambulatório foi um ponto forte do meu estágio. Trata-se de uma cedência regida por uma legislação específica, que determina quais os medicamentos que poderão ser entregues ao doente e que, desta forma, permitem ao mesmo o início ou continuidade de planos terapêuticos fora do hospital. Durante o estágio, sob a orientação da Dra. Olga Ribeiro, tive a oportunidade de ceder este tipo de medicamentos. Foi-me explicado o sistema informático e o atendimento ao doente. Para além disso, pude contactar com medicamentos com os quais não estava familiarizada uma vez que a sua cedência é apenas em ambiente hospitalar. Esta atividade permitiu aumentar o meu conhecimento acerca de medicamentos com os quais, durante a formação académica, o seu estudo foi muito superficial.

2.1.3 Caderno do Estagiário

No primeiro dia de estágio foi-nos apresentado pela Doutora Marília o Caderno do Estagiário, cujo objetivo era criar um ambiente em que os estagiários se inteirassem da relevância das tarefas que iriam executar e participarem de forma ativa no estágio, por forma a permitir a aquisição de conhecimentos, tanto sob o ponto de vista clínico, como da relação com outros profissionais de saúde e com o doente (ROCHA, 2018).

Era da responsabilidade do estagiário fazer o seu preenchimento consoante o setor que presenciou, no meu caso, o setor da distribuição e o sector da farmacotecnia.

Considero que foi uma boa iniciativa, pois permitiu não só conhecer melhor as atividades desenvolvidas por cada setor como o tipo de medicamentos mais utilizados pelo mesmo. No anexo 2 estão alguns exemplos das atividades que constavam no caderno do estagiário.

2.1.4 Atividades desenvolvidas no setor da distribuição

O setor da distribuição é a atividade dos SF com maior visibilidade e onde mais vezes se estabelece o contacto destes serviços com os serviços clínicos do hospital (Brou *et al.*, 2005).

Considerei este setor um ponto forte do meu estágio uma vez que pude estabelecer contacto com o funcionamento do setor e ajudar na realização de algumas das atividades desenvolvidas pelos farmacêuticos. A título de exemplo destaco o preenchimento de formulários de justificações clínicas e de impressos de requisição/distribuição/administração de Hemoderivados, idas aos serviços clínicos, como por exemplo o serviço de psiquiatria e a cedência em ambulatório (referido no ponto 2.12). Neste setor também pude observar de perto como eram feitas as validações das prescrições e como era o circuito do medicamento na dinâmica hospitalar.

2.2 Fraquezas

2.2.1 Duração do estágio

O estágio em farmácia hospitalar tem uma duração de 270 horas, pelo que considerei curto dada a complexidade associada aos SF e ao próprio funcionamento do hospital. Como consequência, não há a possibilidade de passar por todos os setores e pelos que passei, a duração do estágio revelou-se menor que a desejada para explorar de forma mais detalhada as atividades rotineiras. A título de exemplo, no setor de farmacotecnia apenas estive uma semana em cada unidade. Por isso, acho que um estágio com maior duração seria mais vantajoso, de forma a familiarizar-me melhor com a dinâmica dos múltiplos setores.

2.2.2. Plano Curricular de MICE

Enquanto estagiária apercebi-me que, apesar de estar na reta final do curso, tinha algumas fragilidades em Farmácia Hospitalar.

O plano de estudos do MICE, apesar de ser bastante abrangente, considero que confere pouca preparação para FH. Os medicamentos de uso exclusivo em ambiente hospitalar, os medicamentos cedidos em ambulatório bem como algumas das patologias são abordados de forma breve, não proporcionando conhecimentos muito aprofundados.

2.2.3 Estágio observacional

Atendendo ao complexo funcionamento do hospital, à elevada quantidade de trabalho e à curta duração do estágio, acabamos por ter pouca autonomia e o estágio ser maioritariamente observacional. Julgo que uma componente mais prática, mesmo sob supervisão, poderia enriquecer o estágio. Frequentemente as dúvidas e questões surgem quando as tarefas passam a estar a nosso cargo, pelo que oportunidades de maior realização prática seriam uma mais-valia nesta formação.

2.3 Oportunidades

2.3.1 Participação nas reuniões de serviço

Durante o estágio no setor de distribuição, tive a oportunidade de participar nas reuniões do serviço de psiquiatria que é constituída por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos e assistentes sociais. Discute-se a história clínica com especial destaque para as hipóteses de diagnóstico e planos terapêuticos, permitindo assim uma discussão de ideias entre os diferentes profissionais de saúde com conseqüente benefício do doente.

Considero que esta abordagem multidisciplinar, na qual o farmacêutico é incluído, constitui a forma mais completa para discutir e ajustar o tratamento médico a ser proposto ao doente. Percebi nestas reuniões que os doentes psiquiátricos são frequentemente polimedicados e ajustes, não só de posologia, como também de princípios ativos, são fundamentais para a adesão à terapêutica e eficácia da mesma.

2.3.2 Caso clínico

Uma das atividades do estágio foi estudar um caso clínico para apresentar nos últimos dias do estágio. Foi um ótima oportunidade para reconhecer a importância do papel do farmacêutico. Permitiu-me ter um maior contacto com o sistema informático, o SGICM e por em prática os conhecimentos adquiridos para validar a terapêutica.

O doente que acompanhei estava internado no serviço de medicina interna. Foi verificada a medicação, o diagnóstico e a sua evolução.

O estudo do caso encontra-se no anexo 3.

2.3.3 Setor de farmacotecnia

Neste setor estive 1 mês, dividido por uma semana na unidade de radiofarmácia, na unidade de misturas intravenosas (UMIV) e na unidade de preparação de citotóxicos (UPC).

Pude constatar que se trata de um sector com muitas particularidades. Apesar de serem poucos os medicamentos que se produzem nos hospitais, a exigência de produzir preparações farmacêuticas seguras e eficazes, mantêm-se (Brou *et al.*, 2005).

Relativamente à radiofarmácia, esta integra o serviço de medicina nuclear nos CHUC. Tive a oportunidade de assistir à preparação de fármacos, observar a marcação de leucócitos *in vivo* e ainda fazer o controlo de qualidade dos radiofármacos que tem como objetivo avaliar a pureza radioquímica, radionuclídica, química e biológica.

Na UMIV, acompanhei o processo de validação das prescrições e de manipulação na câmara de fluxo laminar horizontal (nutrição parentérica) e vertical (soro autólogo). No último dia, estive na unidade de preparação de medicamentos não estéreis onde pude acompanhar a preparação de medicamentos Magistrais/Oficinais, como por exemplo o Hiperclorito de sódio que está descrito na tabela 2.

Tabela 2: Preparação da solução Hiperclorito de sódio 0,0125%

Fármaco	Hiperclorito de sódio 0,0125%
Forma farmacêutica	Solução
Indicação	Desinfecção de incubadoras da maternidade
Componentes	Hiperclorito de sódio Água destilada
Conservação	15 dias à temperatura ambiente
Técnica de controlo	Doseamento
Nº de unidades preparadas	4 unidades com 5L cada

Por fim na UPC, foi-me dada a oportunidade de participar nas validações das prescrições médicas e pude assistir à preparação de vários fármacos citotóxicos e infusores. Além disso, também visitei no primeiro dia as salas de tratamento, onde eram administradas as preparações.

Ter estado nestas unidades permitiu-me conhecer melhor as funções exercidas nesse setor bem como os medicamentos e as suas indicações terapêuticas. Foi algo que valorizei, pois senti que não tinha conhecimentos muito consolidados nessas áreas e passar por lá, permitiu-me aprender mais.

2.3.4 Ambulatório do Edifício S. Jerónimo

O ambulatório S. Jerónimo é o local onde ocorre a cedência de medicamentos pelo farmacêutico aos doentes em regime de Hospital de Dia de oncologia.

Durante o tempo de estágio pude acompanhar a farmacêutica nas suas tarefas diárias, o que me permitiu averiguar o tipo de medicamentos que eram cedidos. Por exemplo, para além de antineoplásicos orais, eram também cedidos medicamentos para ajudar a controlar os efeitos adversos que resultam da quimioterapia como medicação antiemética, antidiarreica e fatores estimulantes da hematopoiese.

Foi interessante ter esta perspetiva, pois há um atendimento bastante personalizado o que permite ao doente esclarecer todas as suas dúvidas perante os medicamentos cedidos.

2.4 Ameaças

2.4.1 Escassas oportunidades profissionais ao nível da FH

As limitações orçamentais impostas ao serviço nacional de saúde (SNS) acabam por interferir nas oportunidades de trabalho para farmacêuticos. Verifica-se que a abertura de vagas são limitadas, havendo então uma diminuição do número de pessoas contratadas e a integrar o setor.

Esta situação acaba por prejudicar a evolução dos serviços, pois o número de trabalhadores está limitado a cumprir os objetivos mínimos e dada a sobrecarga de trabalho atribuída a cada farmacêutico, a inovação e a melhoria dos cuidados prestados passam para objetivos secundários.

2.4.2. Contacto com o doente

Durante o tempo de estágio, senti que o contacto do farmacêutico com o doente para o qual se destina a medicação que o mesmo está a validar é muito limitado e frequentemente inexistente, exceto no sector do ambulatório.

Na minha opinião, considero que seria vantajoso uma maior proximidade, de forma a poder fazer uma validação da prescrição mais individualizada e adaptada ao contexto clínico de cada doente.

2.4.3 Comunicação entre profissionais de saúde

Considero que uma maior comunicação entre o prescritor (médico) e quem valida a prescrição (farmacêutico) iria otimizar as tabelas terapêuticas. Poderia haver uma menor redundância medicamentosa, um modelo de antibioterapia com espectros de ação mais dirigidos e uma escolha terapêutica mais económica e igualmente eficaz.

Conclusão

O estágio em FH, no CHUC, foi uma experiência bastante enriquecedora, tanto a nível pessoal como profissional.

Ao longo do curso MICEF, sempre me suscitou curiosidade a ação do farmacêutico na área de farmácia hospitalar. Era por isso, até agora, uma versatilidade da profissão que eu desconhecia.

Neste estágio, tive a oportunidade de contactar com a dinâmica hospitalar e com a interligação entre diferentes serviços. De facto, a farmacoterapia é uma área de extrema importância num hospital e, simultaneamente, muito exigente pois a diversidade de fármacos e a diversidade de funções que estão a cargo de farmacêuticos são muito distintas, contribuindo, desta forma, para uma diferenciação dos mesmos. Desde a validação de medicamentos, à sua manipulação ou cedência, passando pela integração em equipas multidisciplinares para discussão de planos terapêuticos, o papel dos serviços farmacêuticos num hospital é fulcral. Ter realizado este estágio, constituiu uma oportunidade para explorar o papel do farmacêutico fora do setor comunitário ou mais laboratorial e aumentar o meu conhecimento sobre mais fármacos e respetivas aplicabilidades. Considero que para uma melhor e mais completa formação como futura farmacêutica, faltava esta valência.

Agradeço a todos os profissionais que me acompanharam neste percurso e que, sempre de forma simpática, se mostraram disponíveis para me esclarecer todas as dúvidas e me proporcionaram desafios que reconheço, hoje, que muito aumentaram o aproveitamento deste estágio.

Referências Bibliográficas

BROU, M. H. L., FEIO, J. A. L., MESQUITA, E. R., ROSA, M. P. F., BRITO, M. C. M., CRAVO, C., PINHEIRO, E. - **Manual da Farmácia Hospitalar**. Ministério da Saúde, 2005.

CONSELHO DO COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE FARMÁCIA HOSPITALAR - **Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar**, 2018.

HARRISON, J. P. - **Strategic Planning and SWOT analysis**. Essentials of Strategic Planning in Healthcare. 1:12 (2010) 91–108.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Decreto-Lei n.º 44 204, de 2 de Fevereiro de 1962**, 1962.

OF - **Ordem dos Farmacêuticos Farmácia Hospitalar**, 2018. (Acedido a 1 julho de 2018). Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areasprofissionais/farmacia-hospitalar/>

INFARMED, I.P. – **Amicacina: Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 1 de julho de 2018). Disponível na internet: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=47996&tipo_doc=rcm

ROCHA, Marília João - **Caderno do Estagiário CHUC 2018**, 2018.

Anexos

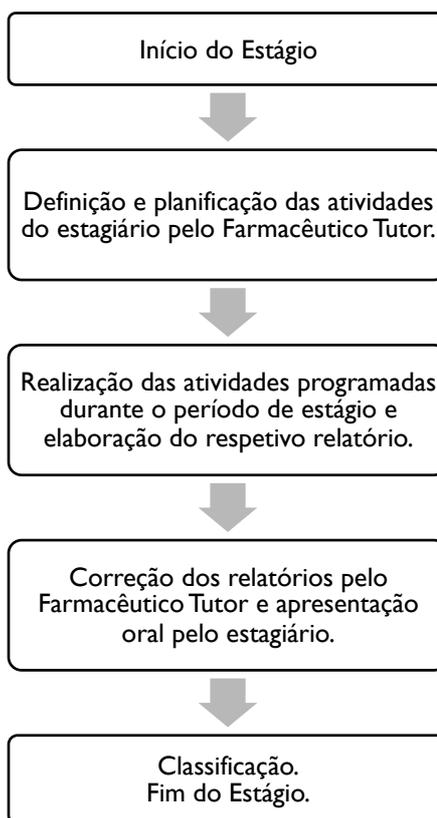
Anexo I - Cronograma de estágio

Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
		2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	1	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31	1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

2 de Maio às 9h - Reunião Bibli. de apresentação colegas UC (1h)

28 e 29 de Maio às 13,30h- Reunião Bibli. Apresentações de sectores e trabalhos de revisão

28 e 29 Junho às 13,30h - Reunião Bibli. Apresentações de casos clínicos e Caderno Estagiário



Anexo 2 – Caderno do estagiário

• Sector da distribuição

Avaliação de Distribuição de medicamentos

Medicamento	Humira® - Adalimumab
Grupo farmacoterapêutico	Imunossuppressores, Inibidores do Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-α)
Apresentação / Estabilidade / Cuidados a ter	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Conservar no frigorífico (2 °C-8 °C). Não congelar. ➤ Pode estar disponível em frasco para injetáveis, seringa pré-cheia ou em caneta pré-cheia. ➤ Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz. ➤ Uma seringa pré-cheia de Humira, pode ser conservada até um período de 14 dias, até uma temperatura máxima de 25° C. ➤ A seringa deve ser protegida da luz e eliminada se não for utilizada dentro do período de 14 dias.
Indicações aprovadas	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Artrite idiopática juvenil poliarticular ✓ Artrite relacionada com entesite ✓ Psoríase pediátrica em placas ✓ Doença de Crohn pediátrica ✓ Uveíte Pediátrica
Pauta posológica	<p>Artrite idiopática juvenil poliarticular</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Crianças, adolescentes e adultos > 2 anos de idade com peso ≥ a 30 kg: 40 mg em semanas alternadas ✓ Crianças e adolescentes > 2 anos de idade com peso = a 10 kg ou < a 30 kg; 20 mg em semanas alternadas <p>Artrite relacionada com entesite</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Crianças, adolescentes e adultos > 6 anos de idade com peso ≥ a 30 kg: 40 mg em semanas alternadas ✓ Crianças e adolescentes a partir dos 6 anos de idade com peso = a 15kg ou < a 30 kg: 20 mg em semanas alternadas <p>Psoríase pediátrica em placas</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Crianças e adolescentes 4 - 17 anos de idade com peso ≥ a 30 kg: Dose inicial de 40 mg, seguida de 40 mg uma semana após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual de 40 mg em semanas alternadas. ✓ Crianças e adolescentes 4 -17 anos de idade com peso = a 15 kg ou < a 30 kg: Dose inicial de 20 mg, seguida de 20 mg em semanas alternadas. Depois disso, a dose habitual de 20 mg em semanas alternadas. <p>Doença de Crohn pediátrica</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Crianças e adolescentes 6 -17 anos de idade com peso ≥ a 40 kg: Dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 160 mg, seguida de 80 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual de 40 mg em semanas alternadas. ✓ Crianças e adolescentes entre os 6 - 17 anos de idade com peso < a 40 kg: Dose inicial de 40 mg, seguida de 20 mg duas semanas após a dose inicial. Nos casos onde é necessária uma resposta mais rápida, o médico da sua criança pode prescrever uma dose inicial de 80 mg, seguida de 40 mg duas semanas após a dose inicial. Depois disso, a dose habitual de 20 mg em semanas alternadas. <p>Uveíte pediátrica</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Crianças e adolescentes > 2 anos de idade com peso < 30 kg: 20 mg em semanas alternadas ✓ Crianças e adolescentes > 2 anos de idade com peso ≥ 30 kg: 40 mg em semanas alternadas

Condições especiais de monitorização do seu uso	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Monitorizados para despiste de infeções, incluindo tuberculose, antes, durante e após o tratamento com Humira. ➤ Portadores de HBV que requerem tratamento com Humira devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento e alguns meses depois
Reações adversas mais frequentes	Reações no local da injeção; Infeções; Neoplasias e doenças linfoproliferativas; Autoanticorpos; Efeitos hepatobiliares
Interações mais frequentes	Não se recomenda a associação de Humira e anakinra Não se recomenda a associação de Humira e abatacept
Informação pertinente a dar ao doente de ambulatório ou ao prof. de saúde	Administrado por via subcutânea Condições de conservação Principais efeitos secundários
Tipo de distribuição a que está sujeito	Distribuição em Regime de ambulatório

Grupo Farmacoterapêutico	Trato alimentar e metabolismo - terapêutica biliar - preparações de ácidos biliares
Quantos medicamentos fazem parte deste grupo no teu hospital? Cita alguns princípios ativos.	Ácido quenodesoxicólico Ácido obeticólico Ácido ursodesoxicólico
Qual a principal indicação para que é usado no teu hospital?	-Tratamento da cirrose biliar primária (CBP) em doentes adultos sem cirrose descompensada. - Dissolução de cálculos biliares de colesterol radiolucentes na vesícula biliar
Alguns dos medicamentos do grupo estão sujeitos a medidas de maior controlo ou restrição? Quais? E o que propõe essa medida?	MSRM
Quais os medicamentos mais usados do grupo?	Acido ursodesoxicolico
Para esse medicamento mais usado, para quem é que maioritariamente é dispensado?	Doentes com fibrose quística
Relativamente a esse medicamento sabes qual o principal efeito adverso? E interação major? Durante o estágio observas-te alguma?	✓ Fezes pastosas ou diarreia colestiramina, colestipol ou antiácidos contendo hidróxido de alumínio e/ou esmectite (óxido de alumínio) ciclosporina, ciprofloxacina, nitrendipina, dapsona.
Qual a alternativa a esse medicamento?	Outros do mesmo grupo
-Outras observações	-

- **Sector farmacotecnia**

Avaliação da Preparação em Radiofarmácia

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Ceretec®	Cintigrafia cerebral: 9,5-13,5 mCi Localização in vivo de leucócitos: 5,40 mCi	Cintigrafia cerebral Injeção intravenosa de leucócitos marcados após marcação in vitro	Exametazima, pertecnetato de sódio	-	Cromatografia em camada fina	Após reconstituição, entre 15 e 25 °C.

Avaliação da Preparação de medicamentos UMIV

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Ciclosporina	0,5 mg/ml, uso ocular	Transplante de córnea	Polipéptido cíclico imunomodulador com propriedades imunossupressoras e anti-inflamatórias. Inibe a produção e/ou libertação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo a IL-2 ou fator de crescimento das células T.	Ciclosporina Hidroxiopropil metilcelulose	95/18	Características visuais Volume final	Temperatura ambiente e ao abrigo da luz, 30 dias após a preparação

Avaliação da Preparação de ciclos de Quimioterapia

Fármaco	Dose/ Frequência / Via de administração	Indicação	Mecanismo de ação	Componentes	Lote	Técnica de controlo	Conservação e Validade
Oxaliplatina	85 mg/m ² por via intravenosa, durante 2 a 6 horas, repetida de duas em duas semanas	Tratamento adjuvante do carcinoma do cólon em estadio III (Duke's C), após resecção completa do tumor primário. Tratamento do carcinoma colorectal metastizado	Trata-se de uma substância ativa antineoplásica pertencente a uma nova classe de compostos com platina, onde o átomo de platina forma um complexo com o 1,2-diaminociclohexano ("DACH") e com um grupo oxalato.	Oxaliplatina, água para preparação de injetáveis.	-	Características visuais	A solução para perfusão deve ser utilizada de imediato.

Anexo 3 – Caso Clínico

1. **Data Nascimento:** 81 (anos)

PESO: 45kg

2. **Serviço Internamento:** Medicina Interna
– Internamento

Entrada: 02/05/2018

Saída: 11/05/2018

3. **Diagnóstico**

Infeção do trato urinário por *Klebsiella pneumoniae* ESBL e *Pseudomona aeruginosa* MS com bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*

4. **Sinais Vitais**

PA: 132/59 mmHg

FC: 92 bpm

5. **Exames Complementares**

Parâmetro	Unidades	Valor de referência	11-05-2018	09-05-2018	07-05-2018	04-05-2018
Glicose	mg/dL	60-109	106	103	129	155
Azoto ureico	mg/dL	7.9-20.9	48.2	58.1	68.2	95
Creatinina (IDMS)	mg/dL	0.72-1.18	1.27	1.42	1.53	1.75
Cálcio	mg/dL	8.8-10.6	7.4	7	7.5	8.5
Sódio	mmol/L	136-146	141	150	155	158
Potássio	Mmol/L	3.5-5.1	3.8	3.8	3.3	3.7
Cloro	Mmol/L	101-109	106	115	119	119
Osmolalidade	Mosm/Kg	260-302	294	315	329	345
Proteína C reativa	mg/dL	<0.50	17.20	17.97	16.76	38.95

Parâmetro	Unidades	Valor de referência	11-05-2018	09-05-2018	07-05-2018	04-05-2018	02-05-2018
Leucócitos	X10 ⁹ /L	4.0-10.0	9.3	7.6	8.8	8.3	8.5
Eritrócitos	X10 ¹² /L	4.5-5.50	2.74	2.50	2.75	2.96	3.06
Hemoglobina	g/dl	13.0-17.0	7.8	7.1	7.8	8.4	8.7
Hematorcrito	%	40.0-50.0	23.7	21.5	24	25.7	26.6
Volume Corpuscular medio	Fl	83.0-101.0	86.4	85.9	87.4	86.9	86.8
Hemoglobina Corpuscular Media	Pg	27.0-32.0	28.4	28.3	28.4	28.4	28.5
C. Hemoglobina Coruscular media	g/dl	31.5-34.5	32.9	32.9	32.5	32.7	32.9
Coeficiente Variação eritrócitos			15.1	15.4	15.9	16.3	16.4
Plaquetas	X10 ⁹ /L	150-400	200	130	121	155	200
Volume Plquetar Medio	Fl		10.8	11.1	11.2	10.6	9.7
Plaquetocrito	%		0.22	0.15	0.14	0.16	0.19
Coeficiente Variação Plaquetas			17	17	17	18	17.0

Exame	Resultado
Urocultura nefrostomia (3/05/2018)	<i>Candida albicans</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL positiva
Urocultura Algalia (3/05/2018)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL positiva, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multisensível
Cultura de expetoração (3/05/2018)	Negativa
Hemoculturas (3/05/2018)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ESBL positiva

6. Tratamento médico

➤ **Antecedentes Pessoais**

Hipernatrémia

Hipertensão arterial

Demência

Doente acamado, totalmente dependente nas AVDs

Schwonoma do acústico direito

Neoplasia vesical com episódios recorrentes de hematúria macroscópica

➤ **Medicação habitual**

- ✓ Diazepam 10 mg id
- ✓ Donepezilo 10 mg id
- ✓ Escitalopram 10 mg id
- ✓ Fosfomicina 3gr 1x/Semana à 4 feira
- ✓ Furosemida 40 mg id
- ✓ Memantina 10 mg id
- ✓ Haloperidol 5 mg SOS
- ✓ Paracetamol 1000 mg SOS

➤ **Durante internamento: antibioterapia de uso hospitalar**

7. Tabela Terapêutica – INTERNAMENTO

Medicamento	DATA início	DATA fim	FF	Dose	Via adm	Freq.	Horário	Qt.	OBS
Amicacina	03/05/2018	3,4,5,6,7,9,11 maio	Sol inj	375 125	I.V	48/48h	12h	1	
Meropenem	03/05/2018	12/05/2018	Posol inj	500	I.V	2id	7h-19h	2	
Haloperidol	03/05/2018		Sol oral	5	Oral	Sos2	Sos até 2x	1	Se agitação
Paracetamol	01/0/2018	(fez dia 3,6,8,9,11 maio)	Sol inj	1000	I.V	Sos3	Sos até 3x	3	Se febre ou dores
Enoxaparina sódica	01/05/2018	12/05/2018	Sol inj	20	S.C	1 id	9h	1	
Brometo de ipratrópico	01/05/2018	03/05/2018	Sol inal neb	0.5	Inalatória	Sos 3	Sos até 3x 7h-15h-23h	6	Se pieira ou secreções pouco mobilizáveis
Glucose	01/05/2018		Sol inj	2000	I.V	1 id	19h	2	
Carbonato de cálcio	09/05/2018	12/05/2018	Cáps	1000	Oral	2 id	9h – 19h	2	
Metilprednisolona	2/05/2018	3/05/2018	Sol inj	80	lv	id	9h	2	
Ceftriaxona	2/05/2018	2/05/2018	Sol inj	2000	IV	id	12h	2	
Cloreto de sódio	02/05/2018	03/05/2018	Sol inj	1000	IV	id	8h	2	A 125 CC/H, ALTERNAR COM DW5%
Cloreto de potássio	07/05/2018	09/05/2018	Sol inj	40	lv	id	16		
Pantoprazol	2/05/2018	3/05/2018	Sol inj	40	lv	id	9h	1	
Polielectrol	5/05/2018	5/05/2018	Sol inj	1000	IV	id	7h	1	

Broncodilatador, anticolinérgico inalatório

Analgésico/Antipirético

Antibacteriano

Antipsicóticos

Anticoagulantes, Heparinas e Antiagregantes

Corretivos da volémia e das alterações electroloíticas

Suplementos minerais: Cálcio

Inibidor da Bomba de Protões

NOTA:

Observações durante o internamento:

- Oxigénio por sonda 2L/min se saturação <90%
- Hidratação oral 1,5L
- Sinais vitais 3id
- Sem indicação para manobras invasivas de reanimação

8. Interações

8.1. Haloperidol e ipratrópico Moderada	Risco de efeito anticolinérgico como midríase, visão turva, febre, boca seca, taquicardia, retenção urinária.
--	---

9. Orientação Terapêutica a prosseguir

Deverá manter boa hidratação oral e cabeceira elevada para facilitar a tosse e a *toilette* brônquica.

10. Reconciliação e Discussão

Doente de 81 anos enviado ao Serviço de Urgência a 1/5/2018 por febre com início no dia anterior, respiração ruidosa e necessidade de aspiração de secreções purulentas e abundantes. Trata-se de um doente com alta do serviço de urologia a 26/04 por hematúria franca tendo feito cistoscopia com fulguração a 2/3, com várias intercorrências com febre e hematúria recorrentes, uropatia obstrutiva à direita e com bacteriemia para *Enterococcus faecium*.

Como diagnóstico provisório foi diagnosticado infeção do trato urinário por *Klebsiella pneumoniae* ESBL+ com bacteriemia. Nessa sequência, foi introduzida a metilprednisolona 40 mg Pó sol inj Fr IM IV, ceftriaxona 1000 mg Pó sol inj Fr IM IV e pantoprazol 40 mg Pó sol inj Fr IV um inibidor da bomba de prótons, para proteger a mucosa gástrica da polimedicação concomitante.

Após transferência para o serviço de medicina interna, a 3/05/2018, instituíram algumas mudanças na terapêutica, pois com a realização de exames de bacteriologia, puderam estabelecer o diagnóstico definitivo do doente: Infeção do trato urinário por *Klebsiella pneumoniae* ESBL e *Pseudomonas aeruginosa* MS com bacteriemia por *Klebsiella pneumoniae*. O antibiograma, revelou que a *Klebsiella pneumoniae* era sensível ao meropenem e amicacina e a *pseudomonas aeruginosa* era multisensível.

Iniciou-se a administração de Meropenem (iniciou a 03/05/2018) e Amicacina 375 mg toma única e depois 125 mg 12/12h após isolamento de *Klebsiella pneumoniae*, na urina. Esta bactéria é produtora de beta-lactamases e apresenta múltiplas resistências.

Segundo o Resumo das características do medicamento (RCM), nas situações de compromisso renal com taxa de filtração glomerular inferior a 70 mL/minuto, é aconselhada a redução da dose ou o prolongamento dos intervalos posológicos, por ser expectável uma acumulação de amicacina (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO - AMICACINA, 2011). A dose administrada foi de 375 mg em toma única e 125 mg de 12 em 12h.

Dada a amicacina ser um antibiótico de curta margem terapêutica é sujeita a monitorização de forma a personalizar a terapêutica do doente. Daí a necessidade de se proceder à análise da concentração máxima (pico) e da concentração mínima (vale). O vale obtém-se 30 minutos antes da terceira administração e o pico obtém-se 1h após o término da mesma.

Na tabela 3 são apresentados os valores do doseamento da Amicacina, vale e pico, ao longo do período de tratamento.

Tabela 3 : Doseamento da Amicacina.

Amicacina	Pico	Vale
4/05/2018	39.5	21.9
8/05/2018	Não determinado	4.6
13/05/2018	Não determinado	Não determinado

No RCM da amicacina, relativamente à monitorização o nível não deve exceder 30-35 microgramas/mL nos 30 minutos e 90 minutos após a perfusão. O pico inferior deve ser menor que 10 microgramas/mL (RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, 2011). No entanto, a nível hospitalar regem-se pelos seguintes valores: o pico deve estar entre 15–30 ug/ml (multidose) e entre 56-64 ug/ml (dose única) o vale entre 5-10ug/ml (multidose) e <4,0ug/ml (dose única).

A 4/05 dosearam à 3 toma e verificaram que o vale estava a 21.9 (toxicidade). Suspenderam e retomaram dia 9/05 com 375 mg 48-48h e doseariam dia 13/05.

Durante o tempo de internamento houve terapêutica contínua de anticoagulante com Enoxaparina sódica 20 mg/0,2 Sol inj Ser 0,2 ml SC para prevenção do tromboembolismo, visto que o Sr. se encontrava acamado. Em SOS estava o Paracetamol 10 mg/ml Sol inj Fr 100 ml IV em caso de febre ou dores, o Haloperidol 2 mg/ml Sol oral Fr 30 ml e o Brometo de ipratrópico 0,25 mg/l ml Sol inal neb Fr 1ml em caso de pieira ou secreções pouco mobilizáveis. No decorrer do internamento foi também necessária a administração não só de cloreto de sódio para hidratação, mas também de suplementos eletrolíticos e vitamínicos por forma a normalizar o equilíbrio eletrolítico e a fornecer os nutrientes necessários para uma melhor recuperação. A 07/05/2018 foi introduzido o cloreto de potássio (o doente apresentava hipocaliémia) e de 9/05/2018 a 12/05/2018 administrou-se carbonato de cálcio, pois nas análises realizadas o doente apresentava-se com hipocalcémia. Para além disso, o doente também recebeu transfusão de 2U de concentrado eritrocitário, uma vez que as análises revelaram eritrócitos, hemoglobina e hematócrito com valores inferiores aos valores de referência.

Perante a terapêutica instituída, o doente a 11/05/2018 já estava apirético há mais de 72h, mantinha alguma broncorreia, sobretudo em decúbito, por dificuldade em mobilizar secreções, no entanto havia melhoria com a elevação da cabeceira. A cultura de expetoração foi negativa.

O doente a 11/05/2018 teve alta para o Unidade de Cuidados Continuados com a indicação que deveria manter a medicação habitual (na tabela 4 estão as interações entre os medicamentos) e uma boa hidratação oral e cabeceira elevada para facilitar a tosse e a *toilette* brônquica.

Tabela 4 : Interações medicamentosas.

Major/moderate/minor	Associação	Efeito
Major	Haloperidol + escitalopram	Prolongamento do intervalo QT. Arritmias ventriculares
Moderate	Haloperidol + furosemida	Prolongamento do intervalo QT. Arritmias ventriculares
Moderate	Haloperidol + diazepam	Depressor do sistema nervoso central e respiratório
Moderate	Furosemida + diazepam	Hipotensão
Moderate	Diazepam + escitalopram	Depressor do sistema nervoso central e respiratório

Parte III

Psoríase: Manifestações Clínicas e Opções de Tratamento

Monografia orientada pelo Professor Doutor Saul Campos Pereira da Costa

LISTA DE ABREVIATURAS

AINES - Anti-inflamatórios Não Esteroides

Anti-TNF- α - antagonistas do fator de necrose tumoral alfa

BB-UBB - UVB de Banda Larga

BSA - *Body Surface Area*

DCs - Células Dendríticas

DLQI - Índice Dermatológico de Qualidade de Vida

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

EMA - *European Medicines Agency*

Fc - *Fragment crystallizable*

IFN- α - Interferão- α

IgG - Imunoglobulina Humana G

IL - Interleucina

ILC3 - Grupo 3 das Célula Linfoides Inatas

mDCs - Células Dendríticas Mieloides

NB-UVB - UVB de Banda Estreita

NFTC - Fator Nuclear de Células T ativadas

NK - Natural Killer

NO - Óxido Nítrico

PASI - Índice de Gravidade e Extensão da Psoríase

PDCs - Células Dendríticas Plasmocitoides

PsA - Artrite Artropática

PUVA - Psoraleno com UVA

RCM - Resumo das Características do Medicamento

Th - *T helper*

TNF - Fator de Necrose Tumoral

UV - Luz Ultravioleta

VIH - Vírus da Imunodeficiência Humana

Resumo

A psoríase é uma doença inflamatória sistêmica imuno-mediada com manifestações predominantemente cutâneas que afeta cerca de 200 mil portugueses.

Trata-se de uma patologia mediada por células T que envolve uma proliferação aumentada de queratinócitos juntamente com angiogênese e inflamação. Esta doença passa por fases de agudização alternadas com melhorias temporárias (Remissão) e o objetivo do tratamento será induzir a remissão e evitar agravamentos, aumentando assim o tempo de remissão.

Os medicamentos usados na abordagem terapêutica dividem-se em tópicos, sistêmicos e a fototerapia. No entanto, os conhecimentos crescentes da fisiopatologia da doença permitiram o desenvolvimento de novas estratégias, de que são exemplo os medicamentos biológicos, direcionadas para neutralizar os mediadores/células que estão na gênese da psoríase. A EMA (*European Medicines Agency*), nessa sequência, aprovou para utilização em países Europeus os antagonistas do fator de necrose tumoral alfa (anti-TNF- α), adalimumab, etanercept e infliximab, o anti-IL-12/IL-23, ustecinumab e os anti I7A, secucinumab e Ixecizumab. Desde então têm sido publicadas *guidelines* com o objetivo de estabelecer recomendações baseadas na evidência, relativas à utilização da terapêutica biológica.

No futuro, uma melhor compreensão da fisiopatologia irá certamente levar ao desenvolvimento de novas imunoterapias que prometem uma melhor eficácia e um tratamento mais personalizado.

Palavras-chave: Psoríase, manifestações clínicas, medicamentos biológicos, fototerapia, terapêutica sistêmica.

Abstract

Psoriasis is a chronic inflammatory systemic disease with predominantly cutaneous manifestations affecting around 200,000 Portuguese people.

It is a T cell-mediated disease that involves an increased proliferation of keratinocytes with angiogenesis and inflammation.

This disease goes through phases of exacerbation, alternating with temporary improvements (remission). The goal of treatment is to induce remission and avoid aggravation, thus increasing the remission time.

The drugs used in the therapeutic approach are divided into topics, systemic and phototherapy. However, the increasing knowledge of the pathophysiology of the disease has allowed the development of new strategies, such as biological drugs, aimed at neutralizing the mediators/cells that are the genesis of psoriasis. European Medicines Agency EMA (European Medicines Agency) has therefore approved for use in European countries tumor necrosis factor alpha antagonist (anti-TNF- α) such as adalimumab, etanercept and infliximab, an anti-IL12/23, ustekinumab and the anti-IL17A, secukinumab and ixekizumab.

Since then, guidelines have been published with the aim of establishing recommendations based on the evidence on the use of biological therapy.

In the future, a better understanding of pathophysiology will certainly lead to the development of new immunotherapies that promise better efficacy and more personalized treatment.

Keywords: Psoriasis, clinical manifestations, biological medicines, phototherapy, systemic therapy.

I. Psoríase

A psoríase é uma doença inflamatória crônica, considerada atualmente como uma doença inflamatória sistêmica imuno-mediada com manifestações predominantemente cutâneas (AMARAL, 2017).

Para além de afetar a pele, a doença expõe os doentes a um elevado risco de desenvolver artrite artropática (PsA), doença cardiovascular, síndrome metabólico, doenças autoimunes (doença do cólon irritável, alopecia areata e vitiligo), cancro (linfoma) e desordens psiquiátricas (depressão, ansiedade e ideação suicida) (FRIEDER *et al.*, 2018).

I.1 Epidemiologia

A Psoríase é uma doença que atinge entre 1 a 3% da população mundial (KRAVVAS e GHOLAM, 2018). Homens e mulheres são igualmente afetados podendo manifestar-se em qualquer idade, mas geralmente surge entre os 18 e 39 anos de idade ou entre os 50 e 69 anos (GREB *et al.*, 2016).

Embora a Psoríase esteja presente em todo o mundo, a prevalência é baixa em determinados grupos étnicos como os Japoneses e pode estar mesmo ausente nos aborígenes australianos e indianos da América do Sul (LANGLEY *et al.*, 2005). Esta variação geográfica parece confirmar o facto de a psoríase ser uma doença complexa desencadeada por fatores ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis (BRONCKERS *et al.*, 2015).

I.2 Fisiopatologia

As pessoas que adquirem a doença por transmissão genética têm uma maior tendência para desenvolver a mesma no início da idade adulta (KRUEGER e BOWCOCK, 2005).

Foram identificadas múltiplas regiões suscetíveis que contêm polimorfismos genéticos conferindo um risco maior de desenvolver a doença. O *locus* PSORS1 é o que está melhor caracterizado sendo que o alelo HLA-Cw6 foi identificado como sendo o que confere maior risco (MATTHEW e PRANEV, 2009).

Mediante a idade de aparecimento, podem ser considerados dois tipos de psoríase: Tipo I (idade \leq 40 anos) e Tipo II (idade $>$ 40 anos) (SUTTON e JUTEL, 2016). Doentes com o Tipo I têm história familiar de psoríase e o gene HLA-Cw6 associado. Por outro lado, doentes com o tipo II geralmente não têm história familiar nem associação genética (SUTTON e JUTEL, 2016).

São diversos os fatores que podem funcionar como um “gatilho” que iniciam uma cascata de eventos que incluem a formação de complexos DNA-LL-37, ativação das células dendríticas plasmocitoides (pDCs) e secreção de interferão- α (IFN- α) (FRANK *et al.*, 2009).

Vários subtipos de células dendríticas (DCs) podem ser detetados numa pele normal e patológica. No entanto, apenas as pDCs e as células dendríticas mieloides (mDCs) parecem contribuir significativamente para a patogénese da psoríase (CHIRICOZZI *et al.*, 2018).

As pDCs são componentes do sistema inato que circulam no sangue. Têm a capacidade de detetar antígenos virais e responder libertando IFN tipo I (IFN- α , β , ω) durante a fase de início da inflamação (CHIRICOZZI *et al.*, 2018). O IFN- α , produzido pelas pDCs, para além de regular o desenvolvimento e maturação das células T e das mDCs, desencadeia um mecanismo a jusante que leva ao desenvolvimento do fenótipo psoriático (CHIRICOZZI *et al.*, 2018). Já as mDCs produzem mediadores pro-inflamatórios, como a interleucina (IL) 12, a IL-23 e o fator de necrose tumoral (TNF), que por sua vez estimulam a atividade de células T, como as células *helper* 1 (Th1), Th17 e Th22 a libertarem mais citocinas e quimiocinas (Figura 1) (GREB *et al.*, 2016).

A resposta das células Th17 à IL-23 é potenciada pela IL-1. A IL-17, libertada por estas células, atua nos queratinócitos, estimulando-os a produzir TNF e o ligando de quimiocina, CCL20 (GREB *et al.*, 2016).

As células Th22 produzem IL-22 que contribui para o fenótipo histológico psoriático característico, incluindo hiperplasia epidérmica, acantose e paraqueratose (GREB *et al.*, 2016).

A manifestação clínica mais comum da psoríase é a psoríase em placas (CONRAD e GILLIET, 2018). A via TNF-IL-23-Th17 parece ser essencial na patogénese da psoríase crónica em placas (CONRAD e GILLIET, 2018). É desencadeada pelas DCs, que uma vez ativadas na derme produzem TNF e IL-23 estimulando a ativação de células T. Após ativação, as células T proliferam e migram para a epiderme, lá reconhecem autoantígenos epidérmicos produzindo IL-17 e IL-22 (CONRAD e GILLIET, 2018).

Recentemente identificados, os autoantígenos epidérmicos incluem a queratina 7 e o péptido LL37 antimicrobiano, ambos expressos pelos queratinócitos, e o antígeno melanócito ADAMTSL5 (CONRAD e GILLIET, 2018).

Em situações agudas de psoríase (psoríase eritrodérmica) a via pDC-IFN é dominante. Ou seja, as pDCs produzem grandes quantidades de IFNs do tipo I. Na psoríase postular a via IL-36-IL-1 parece ser dominante. A infiltração de neutrófilos desencadeada pela IL 17 é fundamental para a clivagem e atividade da IL-36, que por sua vez induz a produção de IL-1 por DCs e a polarização das células Th17 (CONRAD e GILLIET, 2018).

Não existe um mecanismo comum que seja universal para as diferentes manifestações clínicas da psoríase (KAFFENBERGER *et al.*, 2013). A ideia de ser uma doença dos queratinócitos foi abandonada e é atualmente aceite como sendo uma doença mediada por linfócitos T (TORRES *et al.*, 2010).

O tratamento com vários antagonistas imunológicos interrompe a ativação imunológica restaurando o crescimento normal dos queratinócitos (LOWES *et al.*, 2007). De seguida irão ser apresentados as várias modalidades de tratamento.

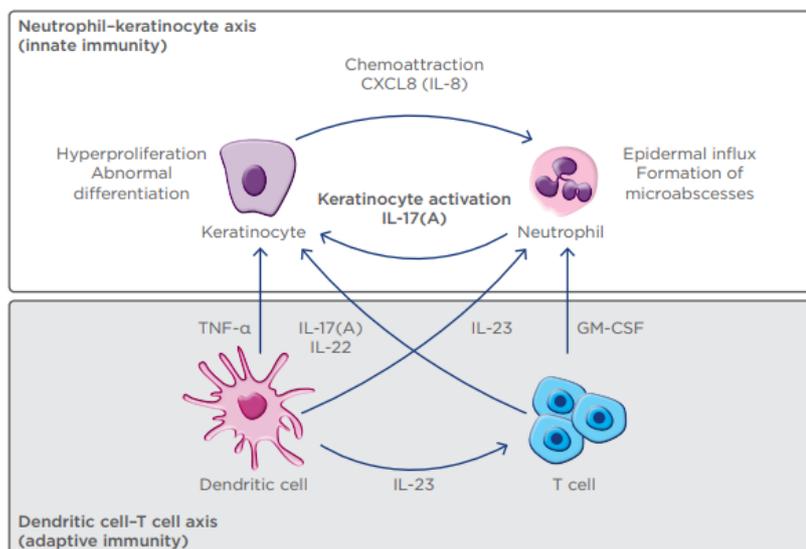


Figura 1: Principais células e mediadores envolvidos na transição da imunidade inata à imunidade adaptativa na psoríase.

Fonte: (REICH *et al.*, 2018)

1.3 Manifestações clínicas

A psoríase pode ser muito variável quanto à morfologia, distribuição e gravidade (LANGLEY *et al.*, 2005).

Na tabela I estão sumariados os aspetos mais relevantes acerca dos principais tipos de psoríase.

Tabela I: Manifestações Clínicas da psoríase.

Tipos	Principais características
Psoríase vulgar em placas (Anexo I – a)	<p>Manifestação clínica na qual se refletem cerca de 85-90% dos casos (AMARAL, 2017).</p> <p>Caracteriza-se por máculas eritematosas de forma circular-oval, limites bem definidos, coberta por escamas espessas, pouco aderentes, de cor branca-acinzentada (PINTO e FILIPE, 2012).</p> <p>Os locais mais afetados são as superfícies extensoras dos cotovelos e joelhos, couro cabeludo e região lombossagrada (WEIGLE e MCBANE, 2013).</p>

Tabela I: Manifestações Clínicas da psoríase. (Continuação)

Tipos	Principais características
Psoríase gutata (Anexo I - b)	Mais comum em crianças e adolescentes. Muitas vezes associada a infeção, nomeadamente faringite estreptocócica (MATTHEW e PRAVEN, 2009). Aparecimento súbito de pequenas lesões psoriáticas (2-10 mm) com distribuição centrípeta (LANGLEY <i>et al.</i> , 2005).
Psoríase inversa (Anexo I - c)	Caracteriza-se por lesões inflamatórias, desprovidas de escamas, vermelhas, brilhantes e bem delimitadas nas pregas cutâneas, como por exemplo, na região axilar e perineal (MATTHEW e PRAVEN, 2009).
Psoríase eritrodérmica (Anexo I - d)	Mais de 90% da pele é afetada (BRONCKERS <i>et al.</i> , 2015). Pode surgir gradualmente em doentes com psoríase vulgar em placas, ou surgir repentinamente, precipitada por uma infeção, medicamentos ou descontinuação de corticosteroides (PINTO e FILIPE, 2012).
Psoríase pustulosa (Anexo I - e)	Psoríase pustulosa generalizada: desenvolvimento rápido. Situação rara, mais comum em doentes que interrompem repentinamente corticoides sistémicos ou corticoides tópicos potentes (GRIFFITHS e BARKER, 2007). Pustulose palmoplantar: pústulas (numa fase inicial, amarelas e numa fase tardia, castanhas) dolorosas distribuídas nas palmas das mãos e/ou plantas dos pés (GRIFFITHS e BARKER, 2007). Acrodermatite contínua de Hallopeau: pústulas desenvolvem-se a nível dos dedos das mãos e/ou dos pés com extensão proximal, envolvimento e destruição ungueal (PINTO e FILIPE, 2012).
Psoríase ungueal	Unha com aspeto ponteado, mas esta manifestação pode estar igualmente presente noutras situações, como por exemplo: eczema, alopecia areata e líquen plano. Surgem pequenas depressões à superfície da unha (MATTHEW e PRAVEN, 2009). Onicólise, gotas de óleo e distrofia (GRIFFITHS e BARKER, 2007).
Psoríase artropática (Anexo I - f)	Espondiloartropatia soronegativa que ocorre na presença de psoríase (SUTTON e JUTEL, 2016). Pode classificar-se em artrite periférica simétrica ou assimétrica com envolvimento das articulações interfalângicas distais, pequenas articulações das mãos e dos pés, grandes articulações e/ou doença axial (PINTO e FILIPE, 2012). Em cerca de 15% das pessoas com PsA, a artrite aparece antes das manifestações cutâneas da psoríase (GREB <i>et al.</i> , 2016). É considerada uma forma grave, pois caso não seja tratada, pode evoluir para deformidade e lesão articular permanente (AMARAL, 2017).

I.4 Diagnóstico

A manifestação clínica mais comum da psoríase é a psoríase em placas (BRONCKERS *et al.*, 2015). Como mencionado na tabela 1, manifesta-se através de máculas eritematosas com limites bem definidos cobertos por escamas espessas, pouco aderentes e de cor branca-acinzentada (PINTO e FILIPE, 2012). Portanto o diagnóstico é diretamente clínico, através da observação das mesmas (BRONCKERS *et al.*, 2015).

No entanto, além das manifestações ou lesões típicas da psoríase em placas, as restantes manifestações representam um desafio na altura do diagnóstico (MATTHEW e PRAVEN, 2009).

Não existem testes de laboratório capazes de diagnosticar psoríase, mas nos casos em que o diagnóstico é incerto, uma biopsia à pele pode confirmar a presença da doença (SUTTON e JUTEL, 2016).

Histologicamente, a psoríase tem uma aparência definida (LOWES *et al.*, 2007). As manifestações histológicas (Anexo 2) incluem paraqueratose, perda da camada granular da célula, agregados de neutrófilos dentro da epiderme, vasos sanguíneos dilatados na derme e infiltrados de linfócitos perivascularares (BRONCKERS *et al.*, 2015). A dilatação acentuada desses vasos causa a vermelhidão, bem característica da pele psoriática (PINTO e FILIPE, 2012).

A dermatoscopia tem-se tornado uma técnica *standard* de diagnóstico na área da dermatologia. Apesar de permitir visualizar estruturas invisíveis a olho nu, esta técnica não é muito utilizada no diagnóstico da psoríase, mas sim para a diferenciar de outras doenças como por exemplo a dermatite (BRONCKERS *et al.*, 2015).

Com o diagnóstico estabelecido, é importante averiguar a gravidade da doença (SUTTON e JUTEL, 2016). Esta pode ser subclassificada em três categorias (ligeira, moderada e grave) (AMARAL, 2017) e varia ao longo do tempo, podendo o doente ter num determinado momento da vida uma classificação de grave e noutra momento uma classificação ligeira. Esta avaliação é extremamente relevante pois torna-se útil organizar os doentes para fins de estudo, poder avaliar o impacto económico da doença e ajudar na criação de *guidelines* adequadas para auxiliar a escolha do tratamento (MATTHEW e PRAVEN, 2009).

Encontram-se disponíveis instrumentos para a avaliação da gravidade da doença e o impacto da mesma na qualidade de vida do doente (Tabela 2).

Tabela 2: Instrumentos de avaliação da gravidade da psoríase.

Instrumentos	Descrição
<p>PASI (Índice de gravidade e extensão da psoríase) - (Anexo 4 e 5)</p> <p>Pc: percentagem da cabeça envolvida Ec: Eritema na cabeça Dc= Descamação na cabeça Ic: Infiltração das lesões na cabeça PMs: percentagem dos membros superiores envolvida EMs: Eritema nos membros superiores DMs : Descamação nos membros superiores IMs: Infiltração das lesões nos membros superiores PT: percentagem do tronco envolvida ET: Eritema no tronco DT: Descamação no tronco IT: Infiltração das lesões no tronco PMI: percentagem dos membros inferiores envolvida EMI: Eritema nos membros inferiores DMI: Descamação nos membros inferiores IMI: Infiltração das lesões nos membros inferiores</p>	<p>Calcula a gravidade física da psoríase (SMITH, <i>et al.</i>, 2005). A pontuação é calculada antes, durante e após o início do tratamento. Quanto mais baixo for o valor, menor será a extensão e gravidade da doença.</p> <p>O corpo é dividido em 4 secções, sendo cada uma delas pontuada. Cabeça (C) 10%, membros superiores (MS) 20%, tronco (T) 30% e membros inferiores (MI) 40%, do total da superfície cutânea. A gravidade de cada secção é também determinada, sendo avaliado o eritema (E), descamação (D) e infiltração das lesões (I) (PINTO e FILIPE, 2012).</p> $PASI=0,1 \times P_C \times (E_C + D_C + I_C) + 0,2 \times P_{MS} \times (E_{MS} + D_{MS} + I_{MS}) + 0,3 \times P_T \times (E_T + D_T + I_T) + 0,4 \times P_{MI} \times (E_{MI} + D_{MI} + I_{MI})$
<p>BSA (<i>Body Surface Area</i>)</p>	<p>Percentagem de superfície cutânea envolvida pelas lesões de psoríase (PINTO e FILIPE, 2012).</p> <p>Palma da mão com os dedos unidos corresponde a 1% da superfície corporal total (RELVAS E TORRES, 2017).</p>
<p>DLQI (Índice Dermatológico de Qualidade de Vida) – (anexo 6)</p>	<p>Questionário feito aos doentes de forma a obter informação de como a condição da pele afeta a sua qualidade de vida (SUTTON e JUTEL, 2016).</p>

1.5 Tratamento

A Psoríase é uma doença para a qual não existe cura. No entanto, encontram-se disponíveis várias opções de tratamento para lidar e melhorar os sinais e sintomas da doença (SUTTON e JUTEL, 2016).

A escolha da modalidade de tratamento depende de vários fatores, incluindo a extensão da doença, o impacto que tem na vida do doente e a perceção que este tem da mesma (LOWES *et al.*, 2007).

Os objetivos do tratamento incluem uma melhoria do estado da pele, unhas e lesões nas articulações, com o intuito de, indiretamente, melhorar a qualidade de vida (WEIGLE e MCBANE, 2013).

Dada a cronicidade da doença, são necessários tratamentos a longo-prazo que vão

depender de vários fatores como por exemplo o tipo de manifestação clínica, a sua extensão, gravidade, presença de PsA e comorbilidades (ALWAWI *et al.*, 2009).

As opções terapêuticas convencionais não vão ao encontro das necessidades da população, devido à limitada eficácia e/ou toxicidade a longo prazo. No entanto, os medicamentos biológicos têm-se mostrado uma opção terapêutica promissora dado o seu perfil de segurança e eficácia, assim como, o seu esquema de dosagem ser mais conveniente (ALWAWI *et al.*, 2009).

Nesta monografia abordar-se-ão as várias opções de tratamento disponíveis.

1.5.1 Terapêutica Tópica

A maioria dos doentes com psoríase iniciam o tratamento com medicamentos de aplicação tópica. Para casos de psoríase ligeira, esta opção de tratamento pode ser suficiente para haver um controlo da doença (SUTTON e JUTEL, 2016).

A primeira linha para todos os tipos de psoríase inclui corticosteroides, análogos da vitamina D3, inibidores da calcineurina e adjuvantes queratolíticos. Os mais utilizados são os corticosteroides, devido às suas propriedades anti-inflamatórias, antiprurido e antiproliferativas, levando a uma diminuição do eritema, da escamação e do prurido (RELVAS E TORRES, 2017). Estas opções são seguras, de fácil aplicação e economicamente acessíveis. No entanto dada a necessidade de serem aplicados várias vezes, podem causar irritação na pele (KRAVVAS e GHOLAM, 2018). Para além disso, alguns dos potenciais efeitos adversos incluem atrofia da pele/estrias, dermatite acneiforme, taquifilaxia, e menos comum, a supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HHA). Portanto, os corticosteroides devem ser usados com precaução através do seu uso intermitente para limitar estes efeitos (BRONCKERS *et al.*, 2015).

Os análogos da vitamina D (calcitriol, calcipotriol, tacalcitol) estão aprovados para o tratamento da psoríase, podendo ser usados em monoterapia ou em combinação com os corticosteroides atuando através da modulação do sistema imune e a normalização da maturação dos queratinócitos (GREB *et al.*, 2016). Esta opção de tratamento possui um perfil de segurança melhor que o dos corticosteroides, o que a torna útil para o tratamento a longo prazo. No entanto, deve evitar-se a exposição solar após a sua aplicação, uma vez que são fotossensibilizantes (AMARAL, 2017).

Os inibidores da calcineurina (tacrolimus e pimecrolimus) têm um mecanismo de ação semelhante ao da ciclosporina, mas o facto de terem um baixo peso molecular permite a sua entrada no estrato córneo (KRAVVAS e GHOLAM, 2018). Uma das vantagens destes inibidores é não induzir atrofia cutânea, mesmo a longo prazo. No entanto, provocam a

sensação de queimadura no início da aplicação (KRAVVAS e GHOLAM, 2018).

Para além da terapêutica tópica, os emolientes assumem um papel muito importante independente da gravidade da doença. Ajudam a melhorar o desconforto, a secura, a descamação e gretas na pele. A hidratação é igualmente importante para aumentar a eficácia da terapêutica tópica (SUTTON e JUTEL, 2016).

Vários estudos demonstram uma má adesão dos doentes á terapêutica tópica. As principais causas referidas são o tempo despendido na aplicação dos produtos, a falta de instruções sobre os mesmos, o receio de efeitos secundários e a frustração com os resultados do tratamento. Neste sentido, deve-se prestar ao doente o aconselhamento adequado, de forma a evitar a má a adesão à terapêutica (AMARAL, 2017).

1.5.2 Fototerapia

A fototerapia, usada no tratamento de dermatoses como a psoríase, eczema e vitiligo, consiste na exposição repetida da pele à luz ultravioleta (UV) (NAKAMURA *et al.*, 2016).

Para doentes com doença moderada a grave, tipicamente caracterizada por BSA > 10% e sem PsA, a fototerapia pode ser uma opção eficaz de tratamento quando a aplicação tópica de medicamentos é impraticável (GREB *et al.*, 2016).

No tratamento da psoríase existem três tipos de fototerapia que se destacam, a UVB de banda larga (BB-UVB), a UVB de banda estreita (NB-UVB) e o psoraleno com UVA (PUVA) (NAKAMURA *et al.*, 2016).

O mecanismo associado a esta modalidade de tratamento é a imunomodelação (MEHTA e LIM, 2016). O principal alvo da radiação ultravioleta (UVB) é o ácido desoxirribonucleico (DNA) nuclear que ao absorver luz, origina dímeros de pirimidinas e outros fotoprodutos que inibem a síntese de DNA. A exposição a UVB regula o gene supressor de tumor, p53, que está envolvido no controlo do ciclo celular. Como consequência, há uma diminuição da proliferação dos queratinócitos assim como, a apoptose dos linfócitos T e a produção de mediadores anti-inflamatórios (LAPOLLA *et al.*, 2011).

Na tabela 3 estão descritas as principais características que representam os três tipos de fototerapia.

Tabela 3: Tipos de fototerapia usados no tratamento da psoríase.

Tipos de Fototerapia	Características
UVB de banda larga (BB-UVB)	<p>Primeira a ser desenvolvida (NAKAMURA <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>Desde a introdução da NB-UVB, a BB-UVB foi gradualmente substituída pela NB-UVB (LAPOLLA <i>et al.</i>, 2011).</p> <p>Administrado 2-3 vezes por semana (GREB <i>et al.</i>, 2016).</p>
UVB de banda estreita (NB-UVB)	<p>Pode ser usada na psoríase generalizada moderada a grave, incluído a psoríase gutata que não responde ao tratamento tópico (MEHTA e LIM, 2016).</p> <p>Na presença de psoríase grave no couro cabeludo, palmas das mãos, pés, que resiste à terapêutica tópica, este tipo de fototerapia pode ser considerada (MEHTA e LIM, 2016).</p> <p>Semelhante ao PUVA, mas sem a desvantagem da toxicidade do Psoraleno (LAPOLLA <i>et al.</i>, 2011).</p> <p>A mais utilizada e com menos efeitos secundários (NAKAMURA <i>et al.</i>, 2016).</p> <p>Pode ser utilizada na maioria dos doentes independentemente das comorbilidades associadas, inclusivamente em crianças e mulheres grávidas (LAPOLLA <i>et al.</i>, 2011).</p> <p>Administrado 2-3 vezes por semana (GREB <i>et al.</i>, 2016).</p>
Psoraleno com UVA (PUVA)	<p>Radiação UVA penetra mais profundamente na derme que a radiação UVB, resultando na supressão mais eficaz da proliferação de linfócitos (LAPOLLA <i>et al.</i>, 2011).</p> <p>Considerada a opção de tratamento para doentes com um score elevado de PASI, cujo controlo da doença não é alcançado com NB-UVB (MEHTA e LIM, 2016).</p> <p>O tratamento consiste na administração oral de 8-metoxaleno, 75-120 minutos antes da exposição à luz (GREB <i>et al.</i>, 2016), pois é o tempo em que o fármaco atinge a concentração sérica máxima (BONALUMI <i>et al.</i>, 2017).</p>

Previamente à escolha da modalidade de fototerapia, deve ser feita uma avaliação do doente com exame da totalidade do tegumento para avaliar a gravidade e extensão da dermatose, determinar o fototipo, o grau de heliodermia, o aspeto de eventuais nevus e, detetar lesões cutâneas pré-malignas ou malignas (TEIXEIRA e FILIPE, 2016).

A fototerapia é geralmente bem tolerada e o efeito adverso mais comum é a

sensação de queimadura e de prurido (NAKAMURA *et al.*, 2016). Estes efeitos adversos podem ser tratados com compressas mornas, corticosteroides tópicos, anti-inflamatórios não esteroides (AINES) e em casos graves, com corticosteroides sistêmicos (MEHTA e LIM, 2016).

Porém, a longo prazo os efeitos adversos da BB-UVB e NB-UVB incluem o fotoenvelhecimento e o aumento do risco de cancro cutâneo (MEHTA e LIM, 2016).

Apesar das características acima mencionadas há situações em que a fototerapia UVB está contraindicada. Situações essas incluem lúpus eritematoso sistêmico, xeroderma pigmentoso ou fotodermatoses em que o espectro de ação está na gama da UVB (MEHTA e LIM, 2016).

1.5.3 Terapêutica Sistêmica

Em doentes com psoríase moderada a grave (> 10% BSA), a terapêutica sistêmica e a fototerapia podem ser prescritas, mas muitas vezes os doentes preferem a sistêmica. Este tipo de tratamento pode ser adequado mesmo para doentes com BSA <10%, nomeadamente quando o rosto, o couro cabeludo, as palmas das mãos e dos pés estão afetados ou quando a PsA também está presente. (GREB *et al.*, 2016).

Pode ser usada em monoterapia ou como coadjuvante no tratamento da psoríase moderada a grave geralmente antes ou após o insucesso da terapêutica tópica, fototerapia ou biológica (GOLDENBERG *et al.*, 2016). Contudo, dada a toxicidade com as associações, os doentes têm de ser monitorizados para evitar potenciais efeitos adversos (YAMAUCHI *et al.*, 2003).

1.5.3.1 Metotrexato

O Metotrexato é o fármaco mais antigo usado no tratamento da psoríase moderada a grave (KELLY *et al.*, 2015) e é o fármaco de eleição pela sua relação custo-efetividade e pelo seu perfil de segurança a longo prazo (AMARAL, 2017).

É um análogo sintético do ácido fólico. Inibe a replicação e a função das células B e T e suprime a libertação de várias citocinas como a IL-1, IFN- γ e o TNF. Para além disto, suprime também a divisão das células da epiderme (YAMAUCHI *et al.*, 2003). O efeito anti-inflamatório deve-se ao seu metabolismo (Anexo 3) que dá origem a derivados do poliglutamato que são potentes inibidores do 5-aminimidazole-4-carboxamida ribonucleótido transformilase. Assim, o metotrexato aumenta os níveis endógenos de adenosina, um potente anti-inflamatório (KELLY *et al.*, 2015).

Os doentes que podem beneficiar do metotrexato são os diagnosticados com psoríase em placas com mais de 10 % a 20 % da superfície do corpo envolvida, psoríase pustular, psoríase eritrodérmica e PsA (YAMAUCHI *et al.*, 2003).

Antes de iniciarem o tratamento, os doentes devem fazer análises ao sangue, à função renal e hepática. Após o início do mesmo, deve ser feita a monitorização desses parâmetros (KELLY *et al.*, 2015) de forma a não colocar a vida do doente em risco.

A dose recomendada varia entre 7,5 a 25 mg com administração em toma única semanal (AMARAL, 2017). Pode ser administrado por via oral em toma única semanal, subcutânea ou intramuscular ou toma oral intermitente dividida em três doses durante 24h uma vez por semana (YAMAUCHI *et al.*, 2003).

É um fármaco teratogénico, e por isso, contra indicado na gravidez. O efeito adverso mais comum que pode colocar a vida do doente em risco é a sua toxicidade para a medula óssea (GREB *et al.*, 2016). Os efeitos adversos do metotrexato em baixas doses incluem náuseas, diarreia, fadiga, cefaleias. No entanto, a suplementação com ácido fólico pode amenizar ou até mesmo eliminar estes efeitos que tendem a ser menos severos com o tempo (KELLY *et al.*, 2015). Para além disso, interage com vários medicamentos e por isso, é essencial um histórico completo da medicação. Os doentes devem ser também avisados que não devem iniciar qualquer medicamento sem conhecimento médico (GREB *et al.*, 2016).

1.5.3.2 Ciclosporina

A ciclosporina está indicada no tratamento da psoríase moderada a grave (KELLY *et al.*, 2015), sendo bastante eficaz na psoríase crónica em placas, psoríase palmoplantar pustulosa e pustular (WARREN e GRIFFITHS, 2008). Quanto ao seu mecanismo de ação, leva à imunossupressão ao inibir a primeira fase da ativação das células T. Liga-se à imunofilina designada por ciclofilina que é uma proteína imunossupressora presente em todos os compartimentos celulares. O complexo ciclosporina-ciclofilina ao ligar-se à enzima calcineurina inibe-a. Esta inibição origina um bloqueio no processo da tradução que é dependente do fator de transcrição, fator nuclear de células T ativadas (NF κ B). Para além deste processo, a ciclosporina inibe igualmente a produção de citocinas como a IL-2 e o IFN- γ , importantes na imunidade celular (YAMAUCHI *et al.*, 2003).

Dada a sua rápida ação em 2-4 semanas, a ciclosporina é considerada o fármaco ideal para o controlo da doença (BRONCKERS *et al.*, 2015).

A toxicidade associada a este fármaco está relacionada com a dose e a duração do tratamento (KELLY *et al.*, 2015). Por isso, é recomendado apenas para tratamentos intermitentes e de curta duração em doses de 2,5 mg a 5,5 mg/Kg/dia (AMARAL, 2017). Dos

efeitos adversos conhecidos, destaca-se a nefrotoxicidade e a hipertensão. Para além destes, náuseas, vômitos, anorexia e diarreias assim como cefaleias, mialgias, fadiga e hipertrofia gengival são também efeitos adversos comuns (YAMAUCHI *et al.*, 2003). Daí a relevância da monitorização de alguns parâmetros, como por exemplo a pressão arterial, colesterol, magnésio e potássio que permitem que o potencial de toxicidade na maioria dos doentes seja minimizado (KELLY *et al.*, 2015).

Nos doentes que dependem da ciclosporina, mas apenas toleram baixas doses, há evidência que a combinação com metotrexato em baixas doses é eficaz (WARREN e GRIFFITHS, 2008). Para além do metotrexato, a ciclosporina pode ser usada antes ou concomitantemente com o início da terapêutica biológica (KELLY *et al.*, 2015).

I.5.3.3 Retinoides

Os retinoides englobam um grupo de substâncias que estão intimamente relacionados com a vitamina A. Atualmente, a acitretina, um derivado do etretinato, é o retinoide sistémico de eleição para o tratamento da psoríase grave (WARREN e GRIFFITHS, 2008). É responsável pelo efeito antiproliferativo dos queratinócitos, efeito imunomodulador e antiangiogénico ao ligar-se aos recetores nucleares do ácido retinóico e/ou recetores retinoides X (KELLY *et al.*, 2015). O facto de não produzir imunossupressão, torna-se útil em doentes com infeções, doenças malignas ou com infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) (AMARAL, 2017).

De modo geral, a monoterapia é mais eficaz para a psoríase pustular que para a psoríase crónica em placas, gutata ou eritrodérmica em que a resposta ao tratamento é mais lenta. Nestas situações a terapêutica combinada da acitretina com outras formas de tratamento aumenta a resposta à mesma (YAMAUCHI *et al.*, 2003).

À semelhança de todos os retinoides, a acitretina é um agente teratogénico. Por isso, não deve ser usada por mulheres que estejam grávidas ou que pretendam engravidar durante o tratamento e durante três anos após a interrupção do mesmo (KELLY *et al.*, 2015).

Para além da teratogenicidade, a acitretina origina *secura* das mucosas, hiperlipidemia e aumento das transaminases (WARREN e GRIFFITHS, 2008), daí a necessidade de ser feita a monitorização dos parâmetros sanguíneos (GREB *et al.*, 2016).

É mais eficaz quando em combinação com a fototerapia ultravioleta e pode ser utilizada juntamente com a terapêutica biológica. Com o metotrexato, a combinação requer alguns cuidados, nomeadamente, a monitoração da função hepática (KELLY *et al.*, 2015).

I.5.4 Terapêutica Biológica

O aumento do conhecimento da fisiopatologia da psoríase permitiu o desenvolvimento de terapias biológicas direcionadas para os linfócitos T e para as citocinas TNF α , IL-12, IL-23 e IL-17A (RØNHOLT e IVERSEN, 2017).

O recurso à terapia biológica está restrita a doentes em que a terapêutica convencional (metotrexato, ciclosporina, retinoides e fototerapia) não foi eficaz, por ausência de resposta, intolerância ou contraindicação (CARREIRA e D'ARRÁBIDA, 2014). Deve ser considerado como primeira linha de tratamento para a psoríase moderada a grave com efeitos profundos na qualidade de vida do doente ou, se também está presente a PsA (GREB *et al.*, 2016).

Em comparação com as outras opções de tratamento, o tratamento biológico, constituído por proteínas de elevado peso molecular, precisa de ser injetado, uma vez que essas proteínas se degradariam no trato gastrointestinal, caso fossem ingeridas oralmente (RØNHOLT e IVERSEN, 2017).

Nesta monografia serão abordados os anti-TNF- α , adalimumab, etanercept e infliximab, o anti-IL-12/IL-23, ustecinumab e os anti-17A, secucinumab e ixecizumab, medicamentos biológicos atualmente aprovados e disponíveis em Portugal para o tratamento da psoríase em placas.

I.5.4.1 Anti-TNF

O TNF é uma citocina pró-inflamatória potente produzida por várias células do sistema imunitário, como as células T, queratinócitos, células dendríticas e macrófagos presentes na pele. A eficácia destes antagonistas destaca a importância que esta citocina tem na patogénese da doença, embora a percentagem de melhoria das lesões seja menor do que a dos antagonistas da IL-17 e IL-23 (HAWKES *et al.*, 2017).

Devido às diferenças estruturais da molécula de cada fármaco, os medicamentos biológicos que têm como alvo esta citocina, têm um mecanismo geral de ação que difere, refletindo-se na eficácia e reações adversas (RØNHOLT e IVERSEN, 2017).

Quanto à afinidade aos recetores, TNFR1, presente em todas as células nucleadas e TNFR2, presente apenas nas células endoteliais e hematopoiéticas, o adalimumab, infliximab e o etanercept, têm uma elevada afinidade impedindo o TNF de exercer a sua ação (SIVAMANI *et al.*, 2013).

I.5.4.1.1 Infiximab

O Infiximab é um anticorpo (IgG1) monoclonal quimérico com a região constante do anticorpo humano e a região variável do anticorpo de camundongo que se liga às moléculas TNF- α solúveis e transmembranares neutralizando assim a sua atividade (SCHMIDT e SHAH, 2015). O facto de ser um anticorpo quimérico, torna o infiximab mais imunogénico quando comparado com o etanercept e o adalimumab, conduzindo a um aumento da produção de anticorpos antifármaco (RØNHOLT e IVERSEN, 2017). Estes anticorpos não só promovem a *clearance* do infiximab como também aumentam o risco de reações perfusionais (CLINE *et al.*, 2016). Estas reações foram observadas em 3-23% de doentes com psoríase tratados com infiximab sendo em casos graves a causa da descontinuação do tratamento (RØNHOLT e IVERSEN, 2017).

Os doentes que desenvolvem anticorpos anti-infiximab podem vir a necessitar de ajuste de dose ou usar concomitantemente o metotrexato de forma a diminuir a produção de anticorpos e aumentar assim a durabilidade do infiximab (CLINE *et al.*, 2016).

O infiximab parece aumentar o risco de reativação de tuberculose latente e infeções fúngicas, nomeadamente quando o doente toma outros medicamentos imunossupressores. Por isso, antes da administração do infiximab, o teste da tuberculina deve ser realizado (NELSON *et al.*, 2006).

Relativamente à posologia, o infiximab é administrado 5mg/kg por perfusão intravenosa, seguido por doses adicionais de 5 mg/kg, administradas por perfusão, 2 e 6 semanas após a primeira perfusão e, em seguida, a intervalos de 8 semanas. Se o doente não responder às 14 semanas (i.e. após a administração de 4 doses), não deve ser administrado tratamento adicional com infiximab (RCM - REMICADE[®], 2010)

Cerca de 80-88% dos doentes atingem um PASI 75 (diminuição em 75% do valor PASI inicial) à semana 10, sendo esta resposta mantida até à semana 50 em 61% dos doentes (TORRES *et al.*, 2010).

Dado ao facto de ter um início de ação rápido e elevada taxa de resposta ao tratamento, este fármaco está recomendado na psoríase eritrodérmica ou pustulosa generalizada, em que é necessário um controlo rápido da doença (TORRES *et al.*, 2010).

I.5.4.1.2 Adalimumab

O adalimumab, aprovado em janeiro de 2008 pela FDA para o tratamento da psoríase em placas, é administrado por injeção subcutânea (ALWAWI *et al.*, 2009).

Trata-se de um anticorpo (IgG1) monoclonal 100% humano que se liga, tal como o infiximab, à forma solúvel e transmembranar do TNF- α (CLINE *et al.*, 2016). Uma vez ligado ao

TNF- α , o adalimumab bloqueia a sua interação com os recetores p55 e o p75 do TNF à superfície da célula (SCHMIDT e SHAH, 2015).

O adalimumab mostrou ter um rápido efeito no sistema imune inato e na diferenciação e proliferação da epiderme, antes que as alterações no sistema imune adaptativo se tornassem evidentes. Este rápido efeito pode ser medido pela redução da fosforilação da proteína quinase ativada por mitógeno p38 (MAPK) e uma diminuição subsequente na expressão de mRNA da IL-1B, IL-8, IL-17C e IL-20 (BURNES e MCKEAGE, 2015).

Esperava-se que a formação de anticorpos antifármaco fosse reduzida em comparação com o infliximab. No entanto, em 6-50% dos doentes, observaram-se anticorpos anti-adalimumab. Estes anticorpos neutralizam a função do adalimumab originando complexos imunes que podem ser detetados na circulação sanguínea (CLINE *et al.*, 2016).

Quanto à posologia, inicia-se o tratamento com uma administração subcutânea de 80 mg, uma semana depois, 40 mg e depois 40mg em semanas alternadas (CLINE *et al.*, 2016).

Apresenta uma eficácia intermédia entre o infliximab e o etanercept. Cerca de 54% dos doentes atingem um PASI 75 às 12 semanas e 64% às 24 semanas, observando-se uma manutenção da eficácia com o tratamento continuado (TORRES *et al.*, 2010).

1.5.4.1.3 Etanercept

O etanercept é uma proteína de fusão do recetor TNF constituído pelo domínio extracelular p75 do recetor do TNF- α e a porção Fc (*Fragment crystallizable*) da imunoglobulina humana G (IgG) (SCHMIDT e SHAH, 2015). Esta estrutura permite uma ligação ao TNF- α , mais forte que os recetores monoméricos presentes no corpo. Para além disso, liga-se apenas ao TNF- α solúvel, e não ao ligado às membranas (NELSON *et al.*, 2006).

Está aprovado para o tratamento da psoríase crónica em placas desde 2004 (TORRES *et al.*, 2010).

À semelhança dos outros inibidores do TNF, o etanercept origina também anticorpos antifármaco em 0-18% dos doentes. No entanto, ao contrário dos anticorpos contra o infliximab e adalimumab, os anticorpos anti etanercept são geralmente não neutralizantes não afetando os perfis de eficácia e de segurança do etanercept (CLINE *et al.*, 2016).

Os efeitos adversos associados aos antagonistas do TNF, neste caso, ao etanercept, surgem devido ao seu impacto no sistema imunitário e a sua utilização pode afetar as defesas do corpo contra infeção e cancro (RCM - ENBREL[®], 2015)

Está disponível em seringas pré-carregadas de 50 mg e em doses reconstituíveis de 25 mg, permitindo assim ajustar a dose de forma a atingir a quantidade mínima necessária para controlar a doença (NELSON *et al.*, 2006). Quando administradas 25mg duas vezes por semana, cerca de 34% dos doentes atinge às 12 semanas um PASI 75. Quando administradas 50mg duas vezes por semana, cerca de 49% dos doentes atinge um PASI 75. A taxa de resposta aumenta com a continuação do tratamento até às 24semanas, com 44% e 59% dos doentes a receberem 25mg e 50mg duas vezes por semana, respetivamente, alcançaram uma resposta de PASI 75 (TORRES *et al.*, 2010).

1.5.4.2 Anti-IL-12/IL-23

A regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças, tais como a psoríase e a artrite psoriática (RCM- STELARA[®], 2010).

A IL-23 possui atividade biológica semelhante e ao mesmo tempo distinta da IL-12. Enquanto a IL-12 é produzida pelos macrófagos e pelas células B tendo múltiplos efeitos nas células T e nas células *natural killer* (NK), a IL-23 é essencial para ocorrer a diferenciação dos linfócitos Th17 (KOFOED *et al.*, 2015).

1.5.4.2.1 Ustecinumab

O ustecinumab tem como alvo específico as vias IL-12/Th1 e IL-23/Th17 importantes na patogénese da psoríase (RØNHOLT e IVERSEN, 2017). É um anticorpo monoclonal IgG1k totalmente humano que se liga de forma seletiva à subunidade p40 partilhada pela IL-12 e pela IL-23 (SCHMIDT e SHAH, 2015), impedindo assim que a p40 se ligue ao seu recetor proteico IL-12R β 1 expresso na superfície das células imunitárias.

Quanto à posologia, a dose em adultos é 45 mg por injeção subcutânea na primeira e na quarta semana e depois 45 mg de doze em doze semanas. Se após 28 semanas os doentes não apresentarem qualquer resposta, a interrupção do tratamento deve ser considerada (RCM- STELARA[®], 2010)

Relativamente aos anticorpos anti-ustecinumab, estes ocorrem em 4-6% dos doentes. No entanto, a sua presença não parece influenciar a resposta clínica ao tratamento (CLINE *et al.*, 2016).

Reduziu os sinais e sintomas em 67% dos doentes que receberam 45mg e 66% dos doentes que receberam 90mg alcançaram um PASI 75 na semana 12. É mais efetivo que o etanercept no tratamento da psoríase. Quase metade dos doentes que não responderam ao etanercept alcançaram PASI 75 em 12 semanas após mudarem para ustecinumab (CLINE *et al.*, 2016).

I.5.4.3 Anti I7A

A família da IL-17 abrange um conjunto de citocinas como a IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (também chamada de IL-25) e a IL-17F (KOFOED *et al.*, 2015).

A IL-17A é uma citocina que surge naturalmente e que está envolvida em respostas inflamatórias imunológicas. Desempenha um papel fundamental na fisiopatologia da psoríase em placas e tem expressão aumentada na pele com lesões em contraste com pele sem lesões, em doentes com psoríase em placas (RCM - COSENTYX®, 2010).

I.5.4.3.1 Secucinumab

O Secucinumab foi aprovado pela FDA em janeiro de 2015 para o tratamento da psoríase moderada a grave. É um anticorpo monoclonal (IgG1) totalmente humano que tem como alvo a IL-17A (CLINE *et al.*, 2016).

Ao ligar-se inibe a sua interação com o recetor IL-17, que se expressa em vários tipos de células, incluindo queratinócitos. Como consequência, inibe a libertação de citocinas pró- inflamatórias, quimiocinas e mediadores de danos nos tecidos e reduz as contribuições mediadas pela IL-17A para doenças autoimunes e inflamatórias. Como consequência direta o tratamento com secucinumab reduz o eritema, o endurecimento e a descamação presentes nas lesões da psoríase em placas (RCM - COSENTYX®, 2010).

É administrado por injeção subcutânea em dose única ou dupla de 150 mg semanalmente nas semanas 0,1,2,3 e 4, seguidas de 300mg a cada 4 semanas. Apesar de alguns doentes precisarem de apenas 150mg por dose, a maior eficácia é observada com dose de 300 mg (CLINE *et al.*, 2016).

Para o secucinumab verificou-se uma resposta de 81.6% para PASI 75 e 28.6% de PASI 100 na semana 12 com mais de 80% a manter o PASI 75 até à semana 52. Num ensaio comparativo, entre o secucinumab e o ustecinumab, o secucinumab demonstrou melhor eficácia na semana 16 e semana 52. Para além disso, verificou-se um rápido início de ação com uma maior probabilidade de atingir PASI 75 que com o ustecinumab na semana 1 (CONRAD e GILLIET, 2018).

Relativamente à segurança, o secucinumab é geralmente bem tolerado, tendo um perfil de segurança comparável aos outros agentes biológicos usados no tratamento da psoríase. À semelhança destes, as reações adversas mais comuns incluem cefaleias e infeções no trato respiratório superior. Outras reações adversas devem ser monitorizadas de perto, como as infeções, neutropenia, candidíase e casos raros ou novos de doença inflamatória intestinal (FRIEDER *et al.*, 2018).

I.5.4.3.2 Ixecizumab

O ixecizumab foi recentemente aprovado para o tratamento da psoríase no adulto (RELVAS E TORRES, 2017).

Trata-se de um anticorpo monoclonal IgG4 que se liga à Interleucina 17A (KOFOED *et al.*, 2015). A neutralização da sua atividade impede a proliferação e ativação dos queratinócitos. O ixecizumab não se liga aos ligandos IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-17F (RCM - TALTZ[®], 2008).

Relativamente à posologia, é administrado por injeção subcutânea de 160 mg (duas injeções de 80 mg) na Semana 0, seguida de 80 mg (uma injeção) nas Semanas 2, 4, 6, 8, 10 e 12, e a partir daí uma dose de manutenção de 80 mg (uma injeção) de 4 em 4 semanas (RCM - TALTZ[®], 2008).

I.5.4.4 Segurança

As preocupações acerca da segurança destes medicamentos estão diretamente relacionadas às muitas influências que têm no bloqueio de citocinas que estão envolvidas nos mecanismos de defesa contra infeções, na vigilância imunológica do cancro, no sistema cardiovascular e no sistema nervoso central (NALDI, 2014).

Na tabela seguinte (Tabela 4) estão descritas as reações adversas mais comuns associadas a este tipo de medicamentos.

Tabela 4: Reações adversas mais comuns associadas à terapêutica biológica.

Reação adversa	
Infeções	Dados do estudo PSOLAR, demonstraram que o maior risco de infeção observou-se para o infliximab (2.49) e adalimumab (1.97) em contraste com o etanercept (1.47), ustecinumab (0.3) e placebo (<1.30) (CONRAD e GILLIET, 2018). A tuberculose pode ser um risco associado aos agentes anti-TNF, pois o TNF- α desempenha um papel fundamental na defesa do hospedeiro contra a infeção por micobactérias, particularmente na formação de granuloma (e, portanto, contenção de <i>Mycobacterium</i>) e inibição da disseminação bacteriana (PINTO e FILIPE, 2012). Assim, o rastreio da tuberculose tornou-se obrigatório antes do tratamento com medicamentos biológicos (CARREIRA e D'ARRÁBIDA, 2014).

Tabela 4: Reações adversas mais comuns associadas à terapêutica biológica. (Continuação).

Reação adversa	
Neoplasias	Os dados existentes até ao momento não são conclusivos, relativamente ao aumento do risco de neoplasias, dada a utilização habitual nos doentes com psoríase de outros fármacos imunossupressores e terapia PUVA (PINTO e FILIPE, 2012). No entanto, estudos coorte recentes (PSOLAR) indicaram que pode haver aumento das taxas de neoplasias globais após exposição prolongada (> 12 meses) aos anti-TNFs (CONRAD e GILLIET, 2018).
Doenças neurológicas	Os anti-TNF- α podem estar associados ao desenvolvimento ou agravamento da doença desmielinizante (CARREIRA e D'ARRÁBIDA, 2014). Num estudo de fase II, em doentes com esclerose múltipla, o ustecinumab foi bem tolerado, não foi observada evidência de progressão da desmielinização (PINTO e FILIPE, 2012).
Reações alérgicas e desenvolvimento de anticorpos	As reações no local da injeção consistem nas reações adversas mais frequentes dos agentes biológicos (CARREIRA e D'ARRÁBIDA, 2014). Com o infliximab existe a possibilidade, embora rara, de reações perfusionais, que podem ir desde <i>flushing</i> e tremores até choque anafilático (em 0,1-0,2% casos) (TORRES <i>et al.</i> , 2010). Podem desenvolver-se anticorpos contra qualquer um dos agentes biológicos, com frequência e intensidade diversificada (CARREIRA e D'ARRÁBIDA, 2014). O tratamento com anti-TNF também pode agravar doenças pré-existentes ou induzir novas doenças autoimunes, como lúpus eritematoso e psoríase paradoxal. Estes efeitos secundários são específicos da inibição do TNF que origina um desequilíbrio entre o TNF e os interferões do tipo I (CONRAD e GILLIET, 2018).

O uso destes fármacos está contraindicado em doentes com tuberculose ativa, com infeção pelo vírus da hepatite B e do VIH com insuficiência cardíaca congestiva NYHA Classe III/IV (agentes anti-TNF- α), com infeções graves ativas e na gravidez e aleitamento (CARREIRA e D'ARRÁBIDA, 2014).

Antes de ser iniciado o tratamento, devem realizar-se um conjunto de exames auxiliares de diagnóstico: hemograma completo, função renal e ionograma, testes de função hepática, serologias de Hepatite B, C e VIH e avaliação de tuberculose latente, com prova de Mantoux e radiografia do tórax (TORRES *et al.*, 2010).

Entre a utilização de diferentes fármacos, nomeadamente, de uma terapêutica sistémica *standard* para um biológico, de um biológico para outro e, ainda, de um biológico para terapêutica sistémica *standard*, deve haver um intervalo (período de *washout* – 5 vezes a semi-vida do fármaco) (CARREIRA e D'ARRÁBIDA, 2014).

Para além disso, a preferência do doente não pode ser ignorada quando se considerar um medicamento biológico, pois cada pessoa pode ter uma opinião diferente sobre este tipo de terapêutica. É importante que haja diálogo entre o médico e doente para que se faça uma escolha racional tendo em conta as vantagens e as suas limitações (KOSTOVIĆ *et al.*, 2018).

No anexo 7, segue-se o algoritmo clínico.

I.6 Considerações Finais

Os agentes biológicos representam uma inovadora opção para o tratamento da psoríase grave (NELSON *et al.*, 2006). Com o avançar do conhecimento sobre a patogénese da doença, estas terapêuticas vão-se tornando cada vez mais específicas (KAFFENBERGER *et al.*, 2013).

Para além da descoberta de biomarcadores e do desenvolvimento do tratamento personalizado, a área da psoríase está a crescer rapidamente através das descobertas científicas e do desenvolvimento de novas tecnologias terapêuticas. Uma área de pesquisa bastante promissora está em pesquisar as alterações do microbioma na pele psoriática. Determinar se essas alterações influenciarão a escolha terapêutica ou se a flora bacteriana normal da pele pode ser terapêuticamente benéfica (GREB *et al.*, 2016).

No futuro será também importante averiguar se a genética irá ser capaz de prever a psoríase e permitir então uma intervenção terapêutica precoce. Atualmente, mais de 40 loci suscetíveis foram identificados, mas o efeito de cada variante é demasiado pequeno para explicar a hereditariedade (CONRAD e GILLIET, 2018).

No entanto, há ainda limitações significativas entre as quais se destacam: como aumentar a acessibilidade ao tratamento apesar dos custos elevados, como maximizar o tempo que cada biológico é eficaz antes da formação de anticorpos antifármaco e como garantir a segurança a longo prazo destes medicamentos (KAFFENBERGER *et al.*, 2013).

Referências Bibliográficas

- ALWAWI, E. A., KRULIG, E., GORDON, K. B. - **Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: What do we really know?** *Dermatologic Therapy*. 22:5 (2009) 431–440.
- AMARAL, J. - **Novidades na abordagem terapêutica da psoríase.** *Boletim do Centro de Informação do medicamento*. (2017) 1–3.
- BONALUMI, A., CAMPOS, E., LEAL, F. - **Oncologia Cutânea**. I. ed. [S.l.] : Elsevier Editora Ltda, 2017. ISBN 9788535289879.
- BRONCKERS, I. M.G.J., PALLER, A. S., VAN GEEL, M. J., VAN DE KERKHOF, P. C.M., SEYGER, M. M.B. - **Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities.** *Pediatric Drugs*. 17:5 (2015) 373–384.
- BURNESS, C. B., MCKEAGE, K. - **Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis.** *Drugs*. 75:18 (2015) 2119–2130.
- CARREIRA, M., D'ARRÁBIDA, C. M. - **Tratamento da psoríase com agentes biológicos no doente adulto.** *Direção Geral da Saúde*. (2014) 1–18.
- CHIRICOZZI, A., ROMANELLI, P., VOLPE, E., BORSELLINO, G., ROMANELLI, M. - **Scanning the immunopathogenesis of psoriasis.** *International Journal of Molecular Sciences*. 19:1 (2018).
- CLINE A., HILL D., LEWALLEN R., FELDMAN, S. R. - **Current status and future prospects for biologic treatments of psoriasis.** *Expert Review of Clinical Immunology*. 12:12 (2016) 1273–1287.
- CONRAD, C., GILLIET, M. - **Psoriasis: from Pathogenesis to Targeted Therapies.** *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 54 (1) (2018) 102–113.
- DI MEGLIO, P., VILLANOVA, F., NAVARINI, A. A., MYLONAS, A., TOSI, I., NESTLE, F. O., CONRAD, C. - **Targeting CD8+T cells prevents psoriasis development.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 138:1 (2016) 1–3.
- FRANK, O. N., DANIEL, H. K., JONATHAN, B., M. D. - **Mechanisms of Disease: Psoriasis.** *New England Journal of Medicine*. 361:5 (2009) 496–509.

FRIEDER, J., KIVELEVITCH, D., MENTER, A. - **Secukinumab: a review of the anti-IL-17A biologic for the treatment of psoriasis**. Therapeutic Advances in Chronic Disease. 9:1 (2018) 5–21.

GOLDENBERG, G., LANOUE, J., DONG, J. - **New oral therapies for psoriasis a comprehensive review**. Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology. 9:8 (2016) 25–28.

GREB, J. E., GOLDMINZ, A. M., ELDER, J. T., LEBWOHL, M. G., GLADMAN, D. D., WU, J. J., MEHTA, N. N., FINLAY, A.Y., GOTTLIEB, A. B. - **Psoriasis**. Nature Reviews Disease Primers. 2 (2016) 1–17.

GRIFFITHS, C. E. M., BARKER, J. N. W. N. - **Pathogenesis and clinical features of psoriasis**. The Lancet. 370:9583 (2007) 263–71.

HAWKES, J. E., CHAN, T. C., KRUEGER, J. G. - **Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies**. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 140:3 (2017) 645–653.

INFARMED, I.P. – **Cosentyx®: Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 1 de julho de 2018). Disponível na internet: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150115130444/anx_130444_pt.pdf

INFARMED, I.P. – **Enbrel®: Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 1 de julho de 2018). Disponível na internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf

INFARMED, I.P. – **Remicade®: Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 1 de julho de 2018). Disponível na internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf

INFARMED, I.P. – **Stelara®: Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 1 de julho de 2018). Disponível na internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf

INFARMED, I.P. – **Taltz®: Resumo das Características do Medicamento** (acedido dia 1 de julho de 2018). Disponível na internet: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170907138842/anx_138842_pt.pdf

KAFFENBERGER B.H., KAFFENBERGER, T. M., WONG, H. K - **Immunotargeting in the management of novel targeted immune therapies**. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 140:3 (2017) 645-653.

- KELLY, J. B., FOLEY, P., STROBER, B. E. - **Current and Future Oral Systemic Therapies for Psoriasis.** *Dermatologic Clinics.* 33:1 (2015) 91–109.
- KOFOED, K., SKOV, L., ZACHARIAE, C. - **New drugs and treatment targets in psoriasis.** *Acta Dermato-Venereologica.* 95:2 (2015) 133–139.
- KOSTOVIĆ, K., ŽUŽUL, K., ČEOVIĆ, R., B., BUKVIĆ, Z. - **Psoriasis in the mature patient: Therapeutic approach in the era of biologics.** *Clinics in Dermatology.* 36:2 (2018) 222–230.
- KRAVVAS, G., GHOLAM, K., - **Use of topical therapies for pediatric psoriasis: A systematic review.** *Pediatric Dermatology.* (2018).
- KRUEGER, J. G., BOWCOCK, A. - **Psoriasis pathophysiology: Current concepts of pathogenesis.** *Annals of the Rheumatic Diseases.* 64:SUPPL. 2 (2005) 30–37.
- LANGLEY, R. G. B.; KRUEGER, G. G.; GRIFFITHS, C. E. M. - **Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life** (2005) (18-24)
- LAPOLLA, W., YENTZER, B. A., BAGEL, J., HALVORSON, C. R., FELDMAN, S. R.- **A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment.** *Journal of the American Academy of Dermatology.* 64:5 (2011) 936–949.
- LOWES, M. A., BOWCOCK, A. M., KRUEGER, J. G. - **Pathogenesis and therapy of psoriasis.** *Nature.* 445:7130 (2007) 866–873.
- management of psoriasis.** *ImmunoTargets and Therapy.* 2 (2013) 51.
- MATTHEW, M., PRANEV, S. - **Clinical Spectrum and Severity of Psoriasis.** *Current Problems in Dermatology.* 38 (2009) 1–20.
- MEHTA, D., LIM, H. W. - **Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines.** *American Journal of Clinical Dermatology.* 17:2 (2016) 125–133.
- NAKAMURA, M., FARAHNIK, B., BHUTANI, T. - **Recent advances in phototherapy for psoriasis.** *FI000Research.* 5:0 (2016) 1684.
- NALDI, L. - **Safety concerns of targeted therapies with special emphasis on treatment for plaque psoriasis.** *Nederlands Tijdschrift voor Dermatologie en Venereologie.* 24:3 (2014) 135–137.

NELSON, A. A., PEARCE, D. J., FLEISCHER, A. B., BALKRISHNAN, R., FELDMAN, S. R. - **New treatments for psoriasis: Which biologic is best?** Journal of Dermatological Treatment. 17:2 (2006) 96–107.

PINTO, G. M., FILIPE, P. - **Normas de Boa Prática para o Tratamento da Psoríase em Placas em Idade Não Pediátrica com Biológicos.** Acta Medica Portuguesa. 25:2 (2012) 125–141.

REICH, K., BLAUVELT, A., GIROLOMONI, G. - **Interleukin-23 In Psoriasis: Integrating New Therapies In The Current Treatment Landscape.** European Medical Journal. September 2017 (2018) 22–29.

RELVAS, M., TORRES, T. - **Pediatric Psoriasis.** American Journal of Clinical Dermatology. 18:6 (2017) 797–811.

RØNHOLT, K., IVERSEN, L. - **Old and new biological therapies for psoriasis.** International Journal of Molecular Sciences. 18:11 (2017).

SCHMIDT, F. B., SHAH, K. N. - **Biologic response modifiers and pediatric psoriasis.** Pediatric Dermatology. 32:3 (2015) 303–320.

SIVAMANI, R. K., GOODARZI, H., GARCIA, M. S., RAYCHAUDHURI, S. P., WEHRLI, L. N., ONO Y., MAVERAKIS, E. - **Biologic Therapies in the Treatment of Psoriasis: A Comprehensive Evidence-Based Basic Science and Clinical Review and a Practical Guide to Tuberculosis Monitoring.** Clinical Reviews in Allergy & Immunology. 44:2 (2013) 121–140.

SMITH, C. H., ANSTEY, A. V., BARKER, J. N.W.N., BURDEN, A. D., CHALMERS, R. J.G., CHANDLER, D., FINLAY, A. Y., GRIFITTHS, C. E.M., JACKSON, K., MCHUGH, N. J., MCKENNA, K. E., REYNOLDS, N. J., ORMEROD, A. D. - **British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005.** British Journal of Dermatology. 153:3 (2005) 486–497.

SUTTON, L. J., JUTEL, A. - **Assessment , and Management.** Critical care nurse. 36:1 (2016) 28–39.

TEIXEIRA, A. I., FILIPE, P. L. - **Protocolos de Fototerapia no Tratamento da Psoríase.** Revista SPDV. 74:November (2016) 355–362.

TORRES, T., VELHO, G. C., SANCHES, M., SELORES, M. - **Psoríase na era dos biológicos.** Acta Medica Portuguesa. 23:3 (2010) 493–498.

WARREN, R.B., GRIFFITHS, C. E. M. - **Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine.** Clinics in Dermatology. 26:5 (2008) 438–447.

WEIGLE, N., MCBANE, S. - **Psoriasis.** American family physician. 87:9 (2013) 627–633.

YAMAUCHI, P. S., RIZK, D., KORMEILI, T., PATNAIK, R., LOWE, N. J - **Current systemic therapies for psoriasis: where are we now?** Journal of the American Academy of Dermatology. 49:2 Suppl (2003) S66-77.

Anexos

Anexo I – Manifestações clínicas da psoríase

a) Psoríase vulgar em placas



Fonte: (SUTTON e JUTEL, 2016)

b) Psoríase gutata



Fonte: (MATTHEW e PRAVEN, 2009)

c) Psoríase inversa



Fonte: (GRIFFITHS e BARKER, 2007)

d) Psoríase eritrodérmica



Fonte: Figura adaptada de (GREB ET AL., 2016)

e) Psoríase pustulosa



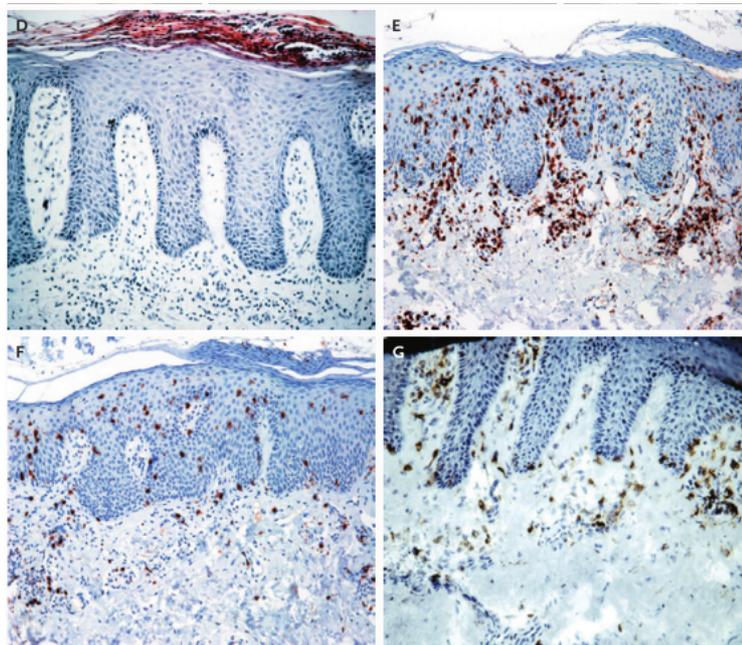
Fonte: Figura adaptada de (MATTHEW e PRAVEN, 2009)

f) Psoríase artropática



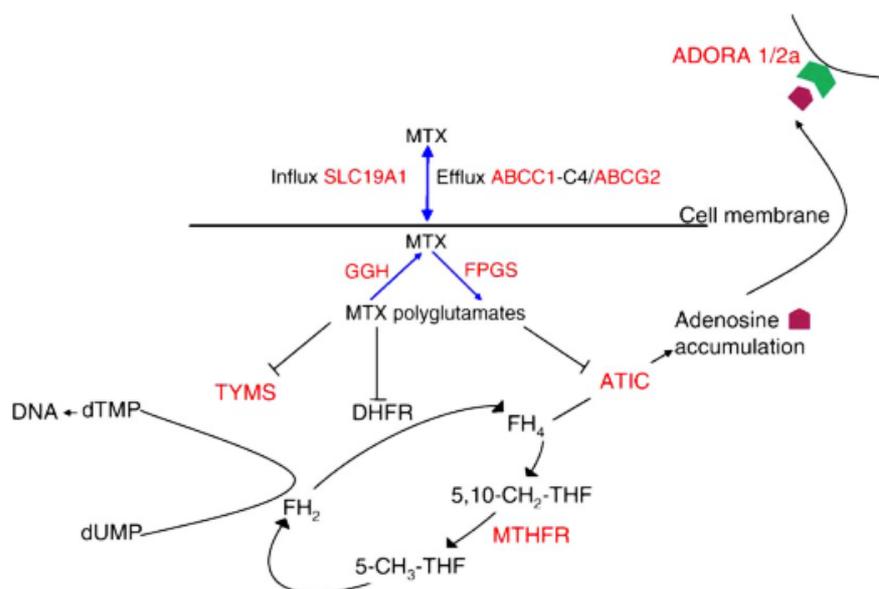
Fonte: (GRIFFITHS e BARKER, 2007)

Anexo 2 – Manifestações histológicas



Fonte: (FRANK *et al.*, 2009)

Anexo 3 – Metabolismo do Metotrexato



Fonte: (WARREN e GRIFFITHS, 2008)

Anexo 4 – Determinação da percentagem de área afetada por secção

Área afectada (%)	Pontuação
0%	0
< 10%	1
10-29%	2
30-49%	3
50-69%	4
70-89%	5
90-100%	6

Anexo 5 – Determinação da gravidade por secção

Gravidade	Pontuação
Nenhuma	0
Alguma	1
Moderada	2
Severa	3
Máxima	4

Fonte: (PINTO e FILIPE, 2012)

Anexo 6 - Índice Dermatológico de Qualidade de Vida

A preencher pelo(a) médico(a) ou enfermeiro(a):

Instituição/Serviço: _____

Zona: Norte Centro Sul Data: ___/___/___
e m a

Diagnóstico: Principal _____ Duração da doença _____
 Outros _____ Duração da doença _____

A preencher pelo(a) utente:

Idade: ___ Sexo: ___ Escolaridade: ___ Profissão: _____

Estado civil:
 Casado(a)/União de facto Separado(a)/ Divorciado(a) Viúvo(a) Solteiro(a)

QUESTIONÁRIO

A finalidade do **QUESTIONÁRIO** é avaliar quanto o seu problema de pele o(a) afectou **DURANTE A ÚLTIMA SEMANA**. Por favor marque **UMA** resposta a cada uma das 10 perguntas.

Assim:

1.	Na última semana senti a pele irritada e mais sensível, comichão ou sensação de picadas?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
2.	Na última semana senti-se embaraçado(a) ou incomodado(a) por causa do estado da sua pele?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
3.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele prejudicou a sua vida normal (fazer compras, cuidar da casa, tratar das plantas, etc.)?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
4.	Na última semana a escolha da roupa que usou teve que ver com o estado da sua pele?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>

5.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele afectou o convívio com outras pessoas ou mesmo os seus tempos livres ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
6.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele o(a) impediu de praticar desporto ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
7.	Na última semana o seu problema de pele impediu-o(a) de trabalhar ou estudar ?	Sim Não	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
	<i>Se a sua resposta foi não, até que ponto a sua pele foi problema no trabalho ou na escola?</i>	Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
8.	Na última semana o estado da sua pele criou-lhe problemas no relacionamento com colegas de trabalho, o/a seu/sua companheiro(a), alguns amigos próximos ou familiares ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
9.	Na última semana até que ponto o seu problema de pele afectou a sua vida sexual ?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>
10.	Na última semana até que ponto os tratamentos para a sua pele lhe criaram problemas, por exemplo de sujar a casa ou lhe tomarem demasiado tempo?	Muito Bastante Um pouco Nada	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Não aplicável <input type="checkbox"/>

POR FAVOR VERIFIQUE SE RESPONDEU A TODAS AS PERGUNTAS, E COM UMA ÚNICA RESPOSTA A CADA UMA.

OBRIGADO.

TODOS OS DIREITOS RESERVADOS

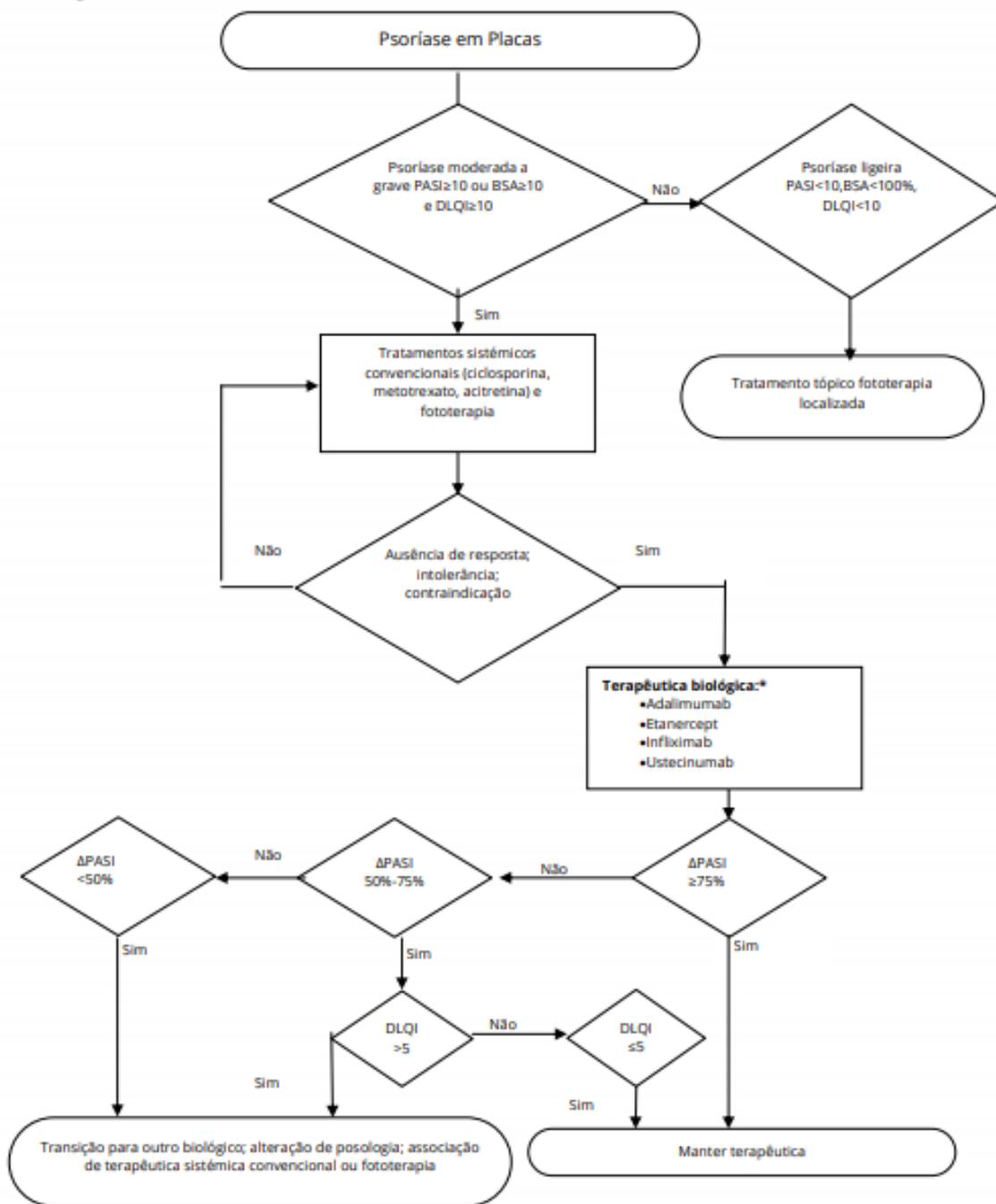
Ó A.Y. Finlay, G.K. Khan, 1992.

Interditada a reprodução, ainda que parcial, do presente documento.

Versão portuguesa autorizada (cpsicom1@fpcc.ul.pt)

Fonte: (PINTO e FILIPE, 2012)

Anexo 7 – Algoritmo clínico



* Por ordem alfabética

Norma nº 065/2011 de 30/12/2011 atualizada a 28/10/2014

5/18

Fonte: (CARREIRA e D'ARRÁBIDA, 2014)