

“O Futuro Hoje:  
Novas Terapêuticas  
**Moleculares**  
e **Biológicas**”

Livro de *Abstracts*



ORDEM DOS  
FARMACÊUTICOS

Secção Regional do Sul  
e Regiões Autónomas

## Ficha Técnica

**Publicado por:** Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos

**Título:** Livro de Abstracts do Simpósio Científico “O Futuro Hoje: Novas Terapêuticas Moleculares e Biológicas

**Editor:** Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da OF

**ISBN:** 978-989-33-5477-3

## Prefácio

A sétima edição do Simpósio Científico da Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos, subordinado ao tema "O Futuro Hoje: Novas Terapêuticas Moleculares e Biológicas", decorreu no dia 21 de outubro de 2023, na Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Este evento, onde foram discutidas as oportunidades e desafios destas terapêuticas em diversas áreas clínicas chave, promoveu ainda a partilha de trabalhos científicos na área Terapêuticas Inovadoras, bem como nas áreas prioritárias definidas pelo Centro de Estudos para a Profissão Farmacêutica da Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas, reafirmando o compromisso da Direção Regional para com a valorização da profissão farmacêutica através da promoção e divulgação de iniciativas, projetos e trabalhos científicos.

O presente Livro de *Abstracts* é o resultado das contribuições dos investigadores no âmbito deste evento, que a organização congratula.

## Comissão Científica



**Presidente**

Bruno  
Sepodes



Cátia  
Caneiras



Erica  
Viegas



João  
Gonçalves



M<sup>a</sup>. Rosário  
Zincke

## Comissão de Revisores

Ana Serralheiro

Ana Soares

António Teixeira Rodrigues

Carla Torre

Catarina Luz Oliveira

Isabel Ramalhinho

Joana Marto

## Abstracts

<b>Serviço de Vacinação em Portugal – O contributo das Farmácias Comunitárias .....</b>	<b>3</b>
Sónia Romano, José Pedro Guerreiro, Paula Teixeira <sup>2</sup> , Rute Horta <sup>2</sup> , Zilda Mendes <sup>1</sup> , António Teixeira Rodrigues	
<b>Liver microRNA-222-3p is increased in non-alcoholic steatohepatitis patients and its direct inhibition ameliorates disease progression in mice .....</b>	<b>5</b>
André L. Simão, Diogo A.E. Fernandes, Pedro M. Rodrigues, Marta B. Afonso, Álvaro Santos-Laso, Raúl Jimenez-Agüero, Emma Eizaguirre, Luís Bujanda, María J Pareja, Rocio I.R. Macias, Jesus M. Bañales, Cecília M.P. Rodrigues, Rui E. Castro	
<b>Cross-border Transmission of Multidrug-resistant Tuberculosis is associated with Modern Lineages of the Mycobacterium tuberculosis complex .....</b>	<b>7</b>
Pedro Gomes, Jody Phelan, Susana Campino, Taane Clark, Isabel Portugal, João Perdigão	
<b>Treatment Advances in Sepsis and Septic Shock: modulating pro- and anti-inflammatory mechanisms ...</b>	<b>9</b>
Adriana Marques, Carla Torre, Rui Pinto, Bruno Sepodes, João Rocha	
<b>Tumor Mutational Burden in Colorectal Cancer: Implications for Treatment.....</b>	<b>11</b>
Adriana Marques, Carla Torre, Rui Pinto, Bruno Sepodes, João Rocha	
<b>Nano-immunotherapy to modulate immune cells in pancreatic cancer .....</b>	<b>13</b>
Jéssica Cordeiro, Inmaculada Conejos-Sánchez, María J. Vicent, Helena Florindo, Liane Moura	
<b>First steps on producing and testing anti-nucleolin CAR-T cells in vitro.....</b>	<b>15</b>
T. Abreu, A. Godinho-Santos, J. N. Moreira, J. Gonçalves	
<b>Designing a novel CAR-T cell strategy to eliminate latently HIV infected cells .....</b>	<b>16</b>
Gil T., Manuel A., Cardoso M.C., Gama J.F.G., Mammano F., Gonçalves J., Godinho Santos A.	
<b>The cellular and humoral effects of vitamin D high doses in ICU patients with COVID-19 .....</b>	<b>17</b>
Miguel G. Cardoso, Ana M. Gonçalves, Ana Godinho-Santos, Carolina Palma, Parminder Sidhu, José R. Leite, João Gonçalves	
<b>Microfluidic Antibody Affinity Profiling of Serum Anti-Drug Antibodies - A Novel approach to analyze in depth drug immunogenicity .....</b>	<b>18</b>
Araújo C., Ioannou A., Azevedo O., Aguiar P., Gonçalves J.	
<b>Development of new strategies to enhance CAR-T cell therapy for breast cancer through antigen affinity and TCF-1 modulation.....</b>	<b>19</b>
Gama, Jaciara F. G., Godinho-Santos, Ana, Acúrcio, Rita C., Gonçalves, João	
<b>Implementação da aplicação “Med4Help” como Serviço Farmacêutico em Portugal .....</b>	<b>20</b>
Ana Lima	
<b>Viabilidade da Monitorização do nível de creatinina e da taxa de filtração glomerular em doente em terapia com aminoglicosídeos em Farmácias Comunitárias .....</b>	<b>22</b>
Ana Lima	
<b>Contributo das Farmácias Comunitárias nas Políticas Locais de Saúde .....</b>	<b>24</b>
Cátia Sousa Marques, Suzete Costa, Adalberto Campos Fernandes	
<b>Caracterização de utilizadores de descongestionantes nasais em farmácia comunitária .....</b>	<b>26</b>
Inês Baptista	
<b>Estudo de caso: Medicamentos impressos na individualização da terapêutica .....</b>	<b>28</b>
Sara Figueiredo, Fátima G. Carvalho, Ana I. Fernandes, João F. Pinto	
<b>Acesso aos Dados Clínicos em Farmácia Comunitária – Um Problema Ético ou Burocrático?.....</b>	<b>30</b>

Helena Pires	
<b>Efeito da ingestão nutricional na saúde cardiovascular .....</b>	<b>32</b>
Ana Lima , Carla Castro	
<b>Avaliação da Efetividade e Perfil de Segurança do Transtuzumab Emtansina .....</b>	<b>34</b>
Frederico Fonseca, Ana Teresa Rosa, Isabel Silva, Nuno Landeira	
<b>Dados de Vida Real de Efetividade e Segurança de Trifluridina/Tipiracilo (TAS-102) e Bevacizumab no Cancro Colorretal Mestastático .....</b>	<b>36</b>
Frederico Fonseca, Gonçalo Cainé, Nuno Landeira, Maria Luísa Pereira, Maria Bairos Menezes	
<b>Immune-Related Adverse Events on Immune Checkpoint Inhibitors in Portugal: Insights from VigiBase® Spontaneous Reporting System Analysis. ....</b>	<b>38</b>
Joana Abrantes	
<b>Effectiveness and cost-effectiveness of a collaborative deprescribing intervention by community pharmacists and general practitioners for potentially inappropriate proton-pump inhibitors among communitydwelling older adults: The C-SENIOR trial.....</b>	<b>40</b>
Sónia Romano, Luís Monteiro, José Pedro Guerreiro, João Braga Simões, António Teixeira Rodrigues, Nuno Lunet, Julian Perelman, Joana Abrantes	
<b>Envolver os doentes na segurança do uso do medicamento: estratégias para a farmácia comunitária. .</b>	<b>42</b>
Sílvia Cid, Inês Vieira Lourenço, Anabela Viegas Lopes, Afonso Cavaco	
<b>Medicamentos sujeitos a monitorização adicional - Promoção do seu reconhecimento e da eficácia da medida junto dos farmacêuticos e dos utentes das Farmácias Comunitárias.....</b>	<b>44</b>
Catarina Nunes, Joana Pinto, Lúgia Garcia, Rute Horta	
<b>Clostridioides difficile infection in hospitalized patients - a single-center retrospective epidemiological study. ....</b>	<b>46</b>
Frederico Fonseca, Ana Margarida Advinha, Mário Forester	
<b>Descontinuação da antibioterapia empírica anti-MRSA em doentes com suspeita/diagnóstico de Pneumonia na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Cuf Tejo. ....</b>	<b>48</b>
Gabriela Ribeiro, Rita Oliveira, Teresa Aires Pereira	
<b>Genome-wide analysis of the microevolutionary path by endemic Mycobacterium tuberculosis strains and its impact of phenotypic drug resistance levels a treatment efficacy in Portugal. ....</b>	<b>50</b>
Pedro Gomes, Fernando Maltez, Laura Brum, Diana Machado, Jody Phelan, Isabel Couto, Susana Campino, Taane Clark, Miguel Viveiros, Paulo Paixão, João Perdigão, Isabel Portugal	

# Serviço de Vacinação em Portugal – O contributo das Farmácias Comunitárias

**Sónia Romano<sup>1</sup>, José Pedro Guerreiro<sup>1</sup>, Paula Teixeira<sup>2</sup>, Rute Horta<sup>2</sup>, Zilda Mendes<sup>1</sup>, António Teixeira Rodrigues<sup>1,2,3,4</sup>**

<sup>1</sup> Centro de Estudos e avaliação em Saúde, Associação Nacional das Farmácias (CEFAR/ANF), Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde, Associação Nacional das Farmácias (CEDIME/ANF), Lisboa, Portugal

<sup>3</sup> Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal

<sup>4</sup> ICVS/3B's-PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal

**Introdução:** Em Portugal, o enquadramento legal publicado em 2007 consagrou a possibilidade de as farmácias comunitárias (FC) prestarem o serviço de administração de vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV). Em 2008, foi desenvolvido um modelo de intervenção e formação para farmacêuticos, ano a partir do qual estes profissionais passaram a administrar vacinas nas FC. Na época de vacinação sazonal contra a gripe 2008/09, as FC passaram a integrar os locais disponíveis para vacinação aumentando o acesso da população à vacina.

**Objetivos:** Este trabalho pretende descrever a implementação do serviço de vacinação nas FC e a evolução da sua colaboração com o Ministério da Saúde (MS) ao longo das várias épocas de vacinação sazonal.

**Métodos:** Estudo descritivo da implementação do serviço de vacinação nas FC em Portugal e da sua colaboração com o MS na vacinação sazonal. Para efeitos de caracterização do serviço, foram utilizados dados de dispensa e administração de vacinas, extraídos do sistema informático das FC. Adicionalmente, são apresentados resultados de dois estudos transversais, realizados nas épocas 2018/19 e 2019/20, no âmbito de uma parceria com o MS, permitindo que utentes  $\geq 65$  anos de Loures tivessem acesso à vacinação contra a gripe nas FC, nas mesmas condições do Centro de Saúde (CS), i.e., sem prescrição médica e sem custos para a pessoa. Os dados foram recolhidos através de questionário aos utentes. Foram avaliadas várias dimensões de acesso e satisfação com a vacinação.

**Resultados:** Na 1ª campanha de vacinação contra a gripe (2008/09), 1.588 (59,5%) FC a nível nacional prestaram serviço de vacinação, tendo pelo menos 159.700 indivíduos sido vacinados com vacinas adquiridas pelas FC, dos quais 63,8% tinham idade  $\geq 65$  anos. Nas últimas épocas foram mais de 2.200 FC a administrar vacinas. A 1ª experiência de colaboração com o MS, ocorreu em 2018/19, tendo as FC

administrado cerca de 1/3 do total das vacinas contra a gripe do contingente do Serviço Nacional de Saúde (SNS) alocadas pelo MS, para população  $\geq 65$  anos de Loures. Na época 2019/20, manteve-se a parceria, com um aumento do número de inoculações. Os utentes reportaram melhor acesso à FC comparativamente ao CS e uma satisfação com o serviço prestado na farmácia muito elevado ( $>4,7$  numa escala de 1 a 5). Nas épocas de vacinação seguintes (2020/21 a 2022/23) a parceria com MS foi alargada a todo o território continental, tendo abrangido grupos-alvo distintos, conforme critérios da DGS. Na presente época, as FC, além da vacinação contra gripe, irão proceder à administração gratuita da vacina contra a COVID-19 (idade  $\geq 60$  anos).

**Conclusão:** Ao longo dos anos, as FC desempenharam um papel essencial na promoção e administração de vacinas não incluídas no PNV. O acesso facilitado à rede de FC, a competência dos profissionais e a satisfação dos utentes, contribuem para aumentar a cobertura vacinal e garantir a segurança dos utentes, esta última potenciada pela notificação automática e consulta do eBoletim. Nesta época o acesso à vacinação Gripe e COVID-19 nas farmácias tem o potencial de melhorar a equidade no acesso.

**Palavras-Chave:** vacinação, equidade, farmácias comunitárias



# Liver microRNA-222-3p is increased in non-alcoholic steatohepatitis patients and its direct inhibition ameliorates disease progression in mice

André L. Simão<sup>1</sup>, Diogo A.E. Fernandes<sup>1</sup>, Pedro M. Rodrigues<sup>2</sup>, Marta B. Afonso<sup>1</sup>, Álvaro Santos-Laso<sup>2</sup>, Raúl Jimenez-Agüero<sup>2</sup>, Emma Eizaguirre<sup>2</sup>, Luís Bujanda<sup>2</sup>, Maria J Pareja<sup>3</sup>, Rocio I.R. Macias<sup>4</sup>, Jesus M. Bañales<sup>2</sup>, Cecília M.P. Rodrigues<sup>1</sup>, Rui E. Castro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Medicines (iMed.U LISBOA), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisbon, Portugal

<sup>2</sup> Department of Liver and Gastrointestinal Diseases, Biodonostia Research Institute, Donostia University Hospital, University of the Basque Country (UPV/EHU), San Sebastian, Spain

<sup>3</sup> Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva, Spain

<sup>4</sup> Experimental Hepatology and Drug Targeting (HEVEFARM), University of Salamanca, Biomedical Research Institute of Salamanca (IBSAL), Salamanca, Spain

**Introduction:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) encompasses several disease stages, ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), each linked to specific disease features, such as hepatic lipid accumulation, lobular inflammation, hepatocyte ballooning and fibrosis. Recent evidence supports a functional role for microRNAs (miRNAs/miRs) in regulating such processes. In particular, miR-222-3p expression has been reported to increase during disease progression in experimental NAFLD.

**Aims:** Here, we aim to elucidate whether the expression of liver miR-222-3p represents a primary event in NAFLD progression and clarify whether its silencing could potentially serve as a therapeutic strategy for NASH.

**Methods:** C57BL6 mice were fed five different NAFLD-inducing diets, namely a methionine and choline-deficient (MCD) diet for 2 and 8 weeks; a high-fat choline-deficient diet for 14 weeks; a high fat, 2% cholesterol diet with high fructose for 25 weeks; a high-fat/calorie diet with high fructose/glucose in drinking water (HFC+HF/G) for 16 weeks; and a choline-deficient amino acid-defined diet for 32 weeks. MCD and HFC+HF/G-fed mice were also treated with or without antagomiR-222-3p. Biochemical and histological features of NASH were determined in serum and liver samples. Liver miR-222-3p expression was evaluated by qPCR in human biopsies obtained from 158 NAFLD patients characterized at the histological (NAS score) and metabolic levels (NAS  $\leq$  2: n=22; NAS 3 to 4: n=60; NAS  $\geq$  5: n=76).

**Results:** In NAFLD patients, liver miR-222-3p expression was found to progressively increase with steatosis, lobular inflammation and ALT. Likewise, miR-222-3p expression

levels were significantly higher in patients with bridging fibrosis and cirrhosis. In addition, univariate analysis indicated that liver miR-222-3p expression positively correlates with histological features (steatosis, lobular inflammation and fibrosis), hepatic triglyceride content and serum hepatic enzymes. Mice fed with any of the five diets developed different degrees of NASH, paralleling liver steatosis, inflammation, insulin resistance and weight gain. Mild-to-severe fibrosis was observed in all animals, except for mice fed the high fat, 2% cholesterol diet, where fibrosis was absent. Regardless of the model, liver miR-222-3p expression levels were significantly increased in all diseased mice compared with control diet-fed animals. Remarkably, miR-222-3p inhibition counteracted MCD-induced inflammation, collagen deposition and oxidative stress, as well as HFC+HF/G-induced steatosis, inflammation and liver injury.

**Conclusions:** Overall, our findings suggest that activation of miR-222-3p plays a crucial role in NAFLD/NASH pathogenesis, correlating with several established disease hallmarks. Targeting miR-222-3p may represent an appealing prospective therapeutic approach for both preventing NAFLD onset and halting NASH advancement. (EXPL/MED-OUT/1317/2021, 2022.08837.PTDC, FCT, Portugal).

**Keywords:** microRNA-222-3p, Non-alcoholic steatohepatitis, antagomiR

# Cross-border Transmission of Multidrug-resistant Tuberculosis is associated with Modern Lineages of the *Mycobacterium tuberculosis* complex

**Pedro Gomes<sup>1</sup>, Jody Phelan<sup>2</sup>, Susana Campino<sup>2</sup>, Taane Clark<sup>2</sup>, Isabel Portugal<sup>1</sup>, João Perdigão<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido

**Introduction:** The “modern” lineages of *Mycobacterium tuberculosis* complex (MTBC) evolved through large successive genomic deletions, often associated with increased virulence. Higher mutation rates are also attributed to recently evolved lineages, which could substantiate their increased prevalence in outbreaks of multidrug-resistant tuberculosis (MDR TB).

**Aims:** This study intends to highlight the global dissemination of the major MTBC lineages, their associated drug resistance genotypes and uncover which lineages show an increased association with cross-border transmission of drug-resistant strains.

**Methods:** A hierarchical clustering analysis was employed on a sample comprising 16,605 *M. tuberculosis* genomes, across 107 countries, based whole genome sequencing data. Clusters with epidemiological links were inferred through a distance of 5 single nucleotide polymorphisms (SNP) and those with strains isolated from different countries suggest cross-border transmission.

**Results:** Genomic characterization of lineage and drug resistance genotypes revealed eight MTBC lineages and four major drug resistance profiles. Globally, lineages 2 and 4 are the predominant genotypes (29.7–47.0%, respectively) across the majority of geographical regions, with emphasis on those within the western and eastern hemispheres, respectively. All lineages concentrate around their respective places of origin, although, for some regions a sizable proportion of TB cases come from atypical genetic backgrounds associated with immigrant populations. A significant 3,055 strains (54.0%) were classified as MDR. MDR isolates were found unequally distributed, being the predominant resistance type in Central Asia (66.7 %), Southern America (59.3 %), Oceania (51.3 %), Eastern Europe (50.4 %) and Western Asia (48.8 %) regions. Higher clustering rates were found amongst strains belonging to “modern” lineages (33.9–42.4%) as opposed to those belonging to “ancestral” lineages (7.1–29.4%). This implies ‘modern’ lineages have evolved to increase their virulence,

allowing for a greater infectious potential that likely contributed the widespread proliferation of these strains in recent times. A majority of 75 cross-border clusters (96.2%) involve strains belonging to “modern” lineages, and 35 (77.8%) comprise of MDR strains, the majority of which are accredited to Lineage 2 (77.1%).

**Conclusions:** The probability of novel *M. tuberculosis* infections deriving from “modern” MTBC lineages is high and likely to surge given their association with increased transmission. Multidrug-resistant TB rates are also likely to increase due to dissemination between countries driven by increased globalization.

**Keywords:** Tuberculosis, Whole-Genome Sequencing, Multidrug Resistance

# Treatment Advances in Sepsis and Septic Shock: modulating pro- and anti-inflammatory mechanisms

**Adriana Marques<sup>1</sup>, Carla Torre<sup>1</sup>, Rui Pinto<sup>1,2</sup>, Bruno Sepodes<sup>1</sup>, João Rocha<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, 1649-003 Lisbon, Portugal

<sup>2</sup> Joaquim Chaves Saúde, Joaquim Chaves Laboratório de Análises Clínicas, Miraflores, 1495-069 Algés, Portugal

**Introduction:** Sepsis affects over 25 million people each year, resulting in millions of deaths worldwide. Due to the implementation of clinical guidelines and treatment protocols like the Surviving Sepsis Campaign, in-hospital mortality from sepsis has substantially decreased, but traditional treatment strategies have been insufficient to curb long-term mortality: those who survive the hyperinflammation and subsequent organ damage report reduced quality of life and often do not survive the long-term complications, like secondary infection. Immunoadjuvant therapy has emerged as a promising way forward and research focus has largely shifted into targeting specific mechanisms of sepsis pathophysiology, and despite decades of clinical research, no sepsis-specific therapies are currently approved

**Aims:** In this scoping review, we summarize the major alterations in the host response during sepsis, provide a rationale for potential therapeutic interventions, as well as biomarkers to guide treatment. We aim to examine current evidence regarding the modulation of the host response in sepsis and septic shock, highlight research gaps, and provide future steps. An overview of current clinical trials is also provided.

**Methods:** Given the broad and exploratory purpose of this review, we followed a scoping review methodology: we conducted a Pubmed search using terms such as "sepsis", "septic shock" and "immunotherapy" for English articles published in the last 10 years, and screened the reference lists of the selected papers for relevant articles. Given its parallels with traditional sepsis, we also explored the therapeutic approaches utilized to treat severe COVID-19, a sepsis-like illness characterized by an imbalanced immune system. We further searched four different clinical trial registries for completed and ongoing trials from the last 10 years that studied emergent therapeutic options in sepsis or septic shock. We excluded trials with terminated, suspended, unknown or withdrawn status, or trials aiming at prevention rather than treatment.

**Results:** This search yielded 30 clinical trials, 11 of which are ongoing and largely focus on augmenting the immune response. Importantly, research in sepsis is well-known for highly promising studies in animals, which ultimately fail at a clinical level. This may be

explained by the frequent omission of standard-of-care practices like antimicrobials, as well as the definition of outdated clinical endpoints in human trials. The host response during sepsis is extremely complex and non-linear, often resulting in emergent behavior that cannot be captured by single time points and isolated analyses of specific host response features.

**Conclusions:** Both the early inflammatory and later immunosuppressive stages lead to a high risk of mortality. Consequently, clinical studies employing a combination of therapeutic interventions in each of these phases should add significant value in the improvement of clinical outcomes. Furthermore, as different immune phenotypes have been identified in sepsis, it's clear that critically ill patients included clinical trials should be stratified according to stage of disease and severity.

**Keywords:** Sepsis, Septic Shock, Immunomodulation

# Tumor Mutational Burden in Colorectal Cancer: Implications for Treatment

**Adriana Marques<sup>1</sup>, Carla Torre<sup>1</sup>, Rui Pinto<sup>1,2</sup>, Bruno Sepodes<sup>1</sup>, João Rocha<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, 1649-003 Lisbon, Portugal

<sup>2</sup> Joaquim Chaves Saúde, Joaquim Chaves Laboratório de Análises Clínicas, Miraflores, 1495-069 Algés, Portugal

**Introduction:** Colorectal cancer (CRC) is the third most common and second deadliest cancer worldwide. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) have revolutionized the treatment of several advanced solid cancers, but only a minority of CRC patients seem to benefit from these innovative therapies. For this specific subgroup of patients—those with deficient mismatch repair or high microsatellite instability (dMMR/MSI-H)—the Federal Drug Administration (FDA) and European Medicines Agency (EMA) have approved three checkpoint-blocking antibodies. Deficiencies in DNA repair cause increased mutational load, leading to a higher diversity of neoantigens and subsequent infiltration of immune cells. However, MSI status does not adequately identify all CRC patients who might benefit from treatment with ICIs: for example, POLE/POLD1 mutations also result in a hypermutated phenotype. Tumor mutational burden (TMB), which reflects the number of mutations present in the genome of cancer cells, has emerged as a potential predictor of ICI benefit. In fact, following its approval for patients with dMMR/MSI-H tumors, pembrolizumab has been granted a second tissue-agnostic approval for patients with high TMB by the FDA. Although TMB holds promise for identifying new subpopulations of patients who may benefit from ICIs, current evidence is insufficient to recommend its routine application in clinical practice.

**Aims:** In this narrative review, we explore the potential of TMB as a predictor of ICI benefit, address the limitations associated with its widespread implementation, and evaluate its utility in metastatic CRC. Additionally, we sought to summarize current evidence, and compiled a dataset of CRC studies utilizing TMB as a biomarker, allowing for identification of common patterns in TMB-based stratification in colorectal cancer.

**Methods:** We conducted a Pubmed search for original research articles written in English, using prespecified criteria. This search yielded 295 results, and the titles and abstracts were screened for relevance. The remaining 95 publications underwent full-text screening; we removed all comments and editorials, case reports, and articles

where the full text was unavailable. We also excluded articles where the cut-off for high-TMB was entirely data-driven and no numerical cut-offs were provided. We subsequently reviewed the reference lists of the identified papers to capture any relevant publications we missed in the electronic search. Ultimately, we included 45 original papers, which gather data from over 120 thousand CRC patients.

**Results:** Our research confirms the lack of standardization reported when it comes to TMB as a predictive biomarker: the information regarding the details of TMB assessment and definition was often unclear or entirely absent. The clinical application of TMB in this context has been further hindered by the inconsistency of stratification thresholds across studies, cancer types, and ICI agents. In the 45 included studies, TMB-H cut-offs varied from 6.88 to 41 mut/Mb, and were most often set at 10, 17 or 20 mut/Mb. The rationale behind the choice in cut-off often went unexplained or followed cut-points set by other researchers.

**Conclusions:** Harmonization of TMB methodologies and cutoff values is critical to ensure adequate translation between study results and real-life applicability.

**Keywords:** Colorectal Cancer, Immune Checkpoint Inhibitors, Tumor Mutational Burden



# Nano-immunotherapy to modulate immune cells in pancreatic cancer

**Jéssica Cordeiro<sup>1</sup>, Inmaculada Conejos-Sánchez<sup>2</sup>, María J. Vicent<sup>2\*</sup>, Helena Florindo<sup>1\*</sup>, Liane Moura<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> Research Institute for Medicines (iMed.U LISBOA), Faculty of Pharmacy, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

<sup>2</sup> Polymer Therapeutics Lab, Prince Felipe Research Center (CIPF), Valencia, Spain

\*Co-corresponding authors

**Introduction:** Pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) is one of the deadliest cancers, with a 5-year survival less than 10% [1]. PDAC is characterized by abundant desmoplasia, tumor-specific microbiome, and a highly immunosuppressive tumor microenvironment (TME), which are responsible for rapid tumor progression, inefficient delivery of therapeutics and infiltration of effector T cells [2]. Branched polypeptides (BP) exhibit advanced engineered complexity and have unique structural properties to be employed as drug delivery systems [3]. As BP presented a lymphotropic character and activate immune cells, they constitute potential nanoplateforms to modulate the release of tumor associated antigens and adjuvants.

**Aims:** Development of BP delivering PDAC-associated peptide antigens Major Histocompatibility Complex (MHC) class I (MHCI) and MHC class II (MHCII) ([BP-COL MHCI-COL MHCII]), and characterization of immune-related mechanisms induced by our nanovaccine.

**Methods:** BP were synthesized and conjugated with the COL10A1 peptide presenting a terminal cysteine via reductive-sensitive disulfide linker. To address in vivo internalization studies, the fluorophore Cy5.5 was conjugated to the nanoplateform. To evaluate the effect of the synthesized [BP-COL MHCI-COL MHCII] on DC internalization and its impact on antigen presenting cells (APC) activation, KPC cells were implanted subcutaneously (s.c.) into the right flank of 8-week-old male C57BL/6 mice (n = 4 mice/group). At day 5, animals were injected s.c. (hock immunization) with PBS (control), COL10A1 MHCI, COL10A1 MHCII peptides and Poly I:C (40 µg/dose) in solution, and [BP-COL MHCI-COL MHCII] mixed with adjuvant. After 17h, lymph nodes and spleen were collected. A cell suspension from lymph nodes and spleen of each animal was prepared for analysis of APC populations and expression of Costimulatory molecules by flow cytometry.

**Results:** BP were synthesized and conjugated with the MHCI and MHCII-COL10A1 peptide ([BP-COL MHCI-COL MHCII]), presenting a mean average diameter of 183

nm and a zeta potential of -23 mV, with a MHCI and MHCII-COL10A1 peptide loading efficiency of 20 and 13 % (w/w), respectively. [BP-COL MHCI-COL MHCII] was highly internalized by murine immature APCs, such as the migratory DCs and the macrophages. The developed nanovaccine highly promoted the expression of costimulatory molecules CD86 and CD80, and in less extension CD40.

**Conclusions:** Our results support the promising use of this novel branched-polypeptide conjugate for the delivery of TAA to promote the modulation of immune system and control the tumor growth.

**Keywords:** Cancer immunotherapy, Hyperbranched nanocarriers, nanovaccines

# First steps on producing and testing anti-nucleolin CAR-T cells in vitro

**T. Abreu<sup>1,2,3</sup>, A. Godinho-Santos<sup>3</sup>, J. N. Moreira<sup>1,2</sup>, J. Gonçalves<sup>3</sup> \***

<sup>1</sup> CNC - Center for Neurosciences and Cell Biology, Center for Innovative Biomedicine and Biotechnology (CIBB), University of Coimbra, Faculty of Medicine (Polo 1), Coimbra, Portugal.

<sup>2</sup> Univ Coimbra - University of Coimbra, CIBB, Faculty of Pharmacy, Pólo das Ciências da Saúde, Coimbra, Portugal.

<sup>3</sup> iMed.Ulisboa - Research Institute for Medicines, Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

**Introduction:** Genetic modification of human T cells to express chimeric antigen receptors (CAR-T cells) redirects their activity towards pre-established tumour-associated antigens (TAAs). Despite the unprecedented success in hematological malignancies, their efficacy against solid tumours has been challenging, due to lack of accessible TAAs, poor tumor trafficking and tumour microenvironment-mediated immunosuppression. In this context, nucleolin, a membrane-cytoplasm-nucleus shuttling phosphoprotein, has been demonstrated to be overexpressed on both cancer and endothelial cells, from tumor angiogenic vessels, in different solid tumors. Accordingly, anti-nucleolin VHH nanobodies, previously designed by our team, presented high binding capacity towards nucleolin-positive cancer cell lines, highlighting nucleolin as potential target for immunotherapy.

**Aims:** In this respect, this work focuses on the first steps of anti-nucleolin CAR-T cells generation and in vitro testing.

**Methods:** Briefly, peripheral blood mononuclear cells were isolated from healthy donor buffy-coats, activated with CD3/CD28 agonists, and further transduced with produced CAR-encoding lentivirus. Transduction efficacy was assessed by CAR surface expression through flow cytometry. CAR-transduced T cells with the highest transduction rate were sorted and CAR-mediated cytotoxicity was evaluated in the presence of target cells.

**Results:** According to the results of coculture assays, higher E(effector):T(target) ratios were associated with higher levels of target cell death, and differences in cytotoxicity of both test and control CAR-T cells were observed.

**Conclusions:** Overall, this work provides insight on anti-nucleolin CAR-T cells generation and cytotoxic activity in different conditions.

## Designing a novel CAR-T cell strategy to eliminate latently HIV infected cells

**Gil T.<sup>1</sup>, Manuel A.<sup>1</sup>, Cardoso M.C.<sup>1</sup>, Gama J.F.G.<sup>1</sup>, Mammano F.<sup>2</sup>, Gonçalves J.<sup>1</sup>, Godinho Santos A.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal.

<sup>2</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), U1259 (MAVIVH), Tours, France

**Introduction:** Human Immunodeficiency Virus (HIV) is still a global health problem, with millions of people living with the virus worldwide. Although antiretroviral therapy is available, it does not eradicate latently HIV-infected cells. These cells, also called viral reservoirs, can persist for years because they do not express viral proteins thus avoiding immune clearance by CD8<sup>+</sup> T cells. Although the use of Latent Reversal Agents (LRAs) can lead to viral reactivation, natural CD8 T cells did not eliminate efficiently reactivated cells. The use of chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy has been seen as promising in the field of HIV as it can overcome the impairment of natural cytotoxic CD8 T cells.

**Aims:** In this project, we aim to eliminate HIV reservoirs by using a combination of a LRA to reactivate viral expression, and CAR T cell therapy to target latently infected cells. To do this, will be generate CAR T cells that express a synthetic Notch (synNotch) receptor to recognize CD4<sup>+</sup> T cells and this recognition will trigger the expression of a CARtoolbox comprising the anti-HIV CAR, and flagellin working as an LRA.

**Methods and Results:** To accomplish this, we first isolated Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) by Ficoll-Paque density gradient that were activated and transduced with lentiviral particles carrying the synNotch system, CARtoolbox system and a control vector for CARtoolbox (BFP-mCherry). Flow cytometry assays were performed to confirm the expression of all systems in PBMCs. We compared the transduction efficiency between PBMCs, T cells and CD8 T cells, where we found a higher susceptibility of CD4 T cells to lentiviral transduction compared to CD8 T cells. We then optimized isolation, activation and transduction of CD8 T cells. We followed the expression of all systems overtime in PBMCs and CD8 T cells using flow cytometry.

**Conclusions:** These preliminary data are the first steps to accomplish the generation of CAR T cells that can eliminate HIV reservoirs.

# The cellular and humoral effects of vitamin D high doses in ICU patients with COVID-19

**Miguel G. Cardoso<sup>1</sup>, Ana M. Gonçalves<sup>2</sup>, Ana Godinho-Santos<sup>1</sup>, Carolina Palma<sup>1</sup>, Parminder Sidhu<sup>3</sup>, José R. Leite<sup>4</sup>, João Gonçalves<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> imed.Ulisboa - Research Institute for Medicines, University of Lisbon, Lisbon, Portugal

<sup>2</sup> Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal

<sup>3</sup> University College London, London, United Kingdom

<sup>4</sup> Research Center in Morphology and Applied Immunology, NuPMA, Faculty of Medicine, University of Brasília, Brasília, Brazil

**Introduction:** The coronavirus disease 2019 (COVID-19) has been present in our daily lives since 2020. In Portugal, around 5.6 million cases were reported even though more than 87% of the population has been fully vaccinated and 68% has received booster vaccination. While several phenomena are known during infection of SARS-CoV-2, such as lymphopenia, increased levels of inflammatory cytokines, and elevated inflammatory markers, it is yet important to picture the nature and status of immune responses after infection and vaccination. The differences associated with the complexity and heterogeneity of the immune response within different individuals can lead to relevant biological markers that are directly associated with protection against the disease. This work is part of a clinical study to assess the effect of high-dose vitamin D supplementation in Intensive Care Unit (ICU) patients with COVID-19.

**Aims:** We hypothesize that vitamin D high-dose administration can improve the recovery time of these patients.

**Methods:** Here we analyzed the cellular and humoral responses by phenotyping peripheral blood mononuclear cells (PMBCs) from patients with severe cases of infection admitted to the ICU. We focused on cell populations, such as T and B cells, plasmablasts, memory cells, NK and NKT cells, and monocytes. Furthermore, we used high-dimensional analysis through PCA to find a correlation between LL37 quantification, vitamin D receptor (VDR) levels and immunophenotyping.

**Results:** Our preliminary data shows an increase in the frequency of classical monocytes, lymphocytes, and NK cells during patients' ICU stay.

**Conclusions:** The characterization of the immune cell populations of ICU patients and, additionally the comparison of ICU patients versus vaccinated individuals cohorts, can prompt new studies that could give rise to novel approaches for treatment and immunization.

# Microfluidic Antibody Affinity Profiling of Serum Anti-Drug Antibodies - A Novel approach to analyze in depth drug immunogenicity

**Araújo C.<sup>1,2</sup>, Ioannou A.<sup>3</sup>, Azevedo O.<sup>4</sup>, Aguiar P.<sup>5</sup>, Gonçalves J.<sup>2</sup>**

1 Vector B2B - Drug Development from bench to bedside, Avenida da Liberdade 258, 6<sup>o</sup> floor, Lisbon, Portugal

2 Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal;

3 Fluidic Analytics, Cambridge UK

4 Centro Hospitalar Alto Ave

5 Centro Hospitalar Lisboa Norte

**Introduction:** Biological therapies have revolutionized the treatment of several life threatening diseases such as cancer, chronic inflammatory diseases or inborn errors of metabolism, providing enhanced patients' quality of life and survival. Despite of these scientific milestones, a sizeable fraction of patients, mostly those under chronic treatment, may develop unwanted immune responses characterized mainly by the presence of serum anti-drug antibodies (ADA). The persistent ADA response and neutralizing antibody effects may dramatically affect drug efficacy or lead to safety concerns such as immunoglobulin E (IgE) antibody mediated immune responses.

**Aims:** Being able to profile these ADA responses, by exploring fundamental proprieties of antibody kinetics, seems to be crucial to understand which type of immunogenicity response is truly clinically relevant.

**Methods:** Here, using microfluidic antibody-affinity profiling, we were able to show for the first time, the quantification of ADA responses in 6 Fabry disease patients who have been treated with the Agalsidase® alfa, an enzyme replacement therapy (ERT), measured directly in serum.

**Results:** Using this approach, we demonstrated that ADA titers can be successfully decoupled into both dissociation constant (KD) and serum antibody concentrations, major determinants that govern antibodies interactions with drug target proteins.

**Conclusions:** These experiments represent a new type of in-solution ADA characterization assay which may provide important supportive information for clinical drug therapy management and also to monitor immunogenicity during biotherapeutic protein drug development.

# Development of new strategies to enhance CAR-T cell therapy for breast cancer through antigen affinity and TCF-1 modulation

Gama, Jaciara F. G.<sup>1</sup>, Godinho-Santos, Ana<sup>1</sup>, Acúrcio, Rita C.<sup>1</sup>, Gonçalves, João<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Research Institute for Medicines (iMed.Ulisboa), Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Lisbon, Portugal;

**Introduction:** Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T cells) for the treatment of solid tumors can present several challenges, such as a unique microenvironment, lack of specific antigens or even a misleading recognition of antigen in healthy cells. Despite these many obstacles, in addition to the difficulty of achieving long-term self-renewal of CAR-T effector cells at the tumor site, Human Epithelial Receptor 2 (HER2)+ breast cancer has been a widely chosen target.

**Aims and Methods:** In this project, we intend to improve a system of CAR-T cells with different affinities to recognize HER+ and improve the self-renewal of these CAR-T cells through modulation of T cell factor 1 (TCF-1).

**Results:** This transcription factor has shown to be involved in the effector function of exhausted CD8 T cells.

**Conclusion:** Thus, this therapy can be an important way to new strategies to breast cancer treatment and raise knowledge about it in this context.

# Implementação da aplicação “Med4Help” como Serviço Farmacêutico em Portugal

**Ana Lima<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Escola Superior de Saúde – Instituto Politécnico da Guarda

**Introdução:** A medicina digital tem desempenhado um papel crescente na otimização do uso de medicamentos, facilitando o acompanhamento farmacoterapêutico e promovendo a educação para a saúde. A adesão à terapêutica é um importante indicador da eficiência dos serviços de saúde, que demonstra o nível de envolvimento do Farmacêutico. Desta forma, por meios digitais, é possível diminuir os problemas relacionados com medicamentos e promover a educação para a saúde.

**Objetivos:** Implementação da aplicação “Med4Help” na promoção e controlo da toma correta da medicação por parte dos utentes, potenciando a eficácia do tratamento e a educação para a saúde, além da minimização de problemas relacionados com os medicamentos.

**Métodos:** Foi desenvolvida uma aplicação para smartphone que permite ao farmacêutico acompanhar e prestar todas as informações necessárias ao uso racional do medicamento. A aplicação também inclui uma secção de “Publicações” para promover a literacia em saúde e educar os utentes sobre questões relacionadas com medicamentos.

**Resultados:** Esperam-se menos quadros clínicos não controlados, maior adesão à terapêutica dos doentes e mais medicamentos devolvidos às farmácias após um alerta de segurança. A longo prazo e decorrente da secção “Publicações” contida no smartphone, espera-se que a literacia em saúde resulte, por exemplo, na redução do uso abusivo de anti-infecciosos e na prática responsável de automedicação. Para além disso, acredita-se que permita uma melhoria no que diz respeito à Farmacovigilância.

**Conclusão:** A implementação da aplicação “Med4Help” assume um papel importante na área da medicina digital, ao tornar-se uma via tecnológica de comunicação móvel entre o farmacêutico e o utente, na promoção da adesão à terapêutica e educação para a saúde.



**Palavras-Chave:** Medicina digital; Adesão à terapêutica; Educação para a Saúde  
Acompanhamento Farmacoterapêutico

# Viabilidade da Monitorização do nível de creatinina e da taxa de filtração glomerular em doente em terapia com aminoglicosídeos em Farmácias Comunitárias

Ana Lima<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Escola Superior de Saúde – Instituto Politécnico da Guarda

**Introdução:** A insuficiência renal crónica é uma das doenças que mais problemas acarreta a nível terapêutico em virtude das suas comorbilidades, e à necessidade de implementação de um regime politerapêutico. O farmacêutico e a farmácia comunitária podem ser fundamentais meios de melhorar o prognóstico e a qualidade de vida dos portadores desta doença.

**Objetivos:** Pretende-se verificar a viabilidade da implementação de um serviço farmacêutico em farmácia comunitária que permita a doentes em terapia com aminoglicosídeos monitorizar a creatinina e a taxa de filtração glomerular.

**Métodos:** Foi conduzida uma revisão da literatura na base de dados Pubmed, utilizando os seguintes termos: “Monitoring Blood Creatinine Levels”, “Glomerular Filtration Rate”, “pharmacies”. Toda a literatura publicada em inglês entre novembro de 2022 e junho de 2023 foi avaliada, tendo-se selecionado os artigos considerados relevantes.

**Resultados:** A monitorização do nível de creatinina e da taxa de filtração glomerular deteta sinais precoces de lesão renal, causada pelos aminoglicosídeos. A implementação deste serviço em farmácias comunitárias é eficaz para diminuir a lesão renal, dando a estes doentes melhor qualidade de vida com diminuição do aparecimento complicações derivadas da terapêutica prescrita.

**Conclusão:** A literatura revela diversas barreiras à implementação de serviços farmacêuticos, nomeadamente a falta de tempo e de formação adequada. Contudo, a monitorização dos níveis de creatinina e da taxa de filtração glomerular em doentes com terapêutica com aminoglicosídeos em farmácia comunitária, parece ter uma grande importância para diminuir a lesão renal.

**Palavras-Chave:** Creatinina; Taxa de filtração glomerular; Farmácia Comunitária; Serviços farmacêuticos

# Contributo das Farmácias Comunitárias nas Políticas Locais de Saúde

**Cátia Sousa Marques<sup>1</sup>, Suzete Costa<sup>2</sup>, Adalberto Campos Fernandes<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Universidade NOVA de Lisboa; Farmácia Sousa Marques

<sup>2</sup> Instituto de Saúde Baseada na Evidência (ISBE); Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

<sup>3</sup> Escola Nacional de Saúde Pública (ENSP), Universidade NOVA de Lisboa

**Introdução:** Existe evidência do contributo das farmácias comunitárias nas políticas locais de saúde em vários países do mundo. Em Portugal, essa evidência é ainda escassa. A proximidade, acessibilidade, competência técnicas e a capacidade de adaptação rápida, fazem das farmácias uma rede importante para os portugueses e com potenciais resultados positivos quando articuladas com as estruturas locais.

**Objetivos:** Pretende-se verificar a viabilidade da implementação de um serviço farmacêutico em farmácia comunitária que permita a doentes em terapia com aminoglicosídeos monitorizar a creatinina e a taxa de filtração glomerular.

**Métodos:** Foi realizado um estudo qualitativo com três etapas: revisão de literatura; entrevistas semiestruturadas; e um painel de peritos web-Delphi, constituído por farmacêuticos, médicos e decisores políticos.

**Resultados:** Da revisão da literatura resultaram 46 publicações que serviram de base à elaboração do guião de entrevista. Foram realizadas 9 entrevistas semiestruturadas a peritos. A análise temática de conteúdos foi a base para a construção das afirmações para o painel web-Delphi de 3 rondas. O consenso foi gerado em 22 das 24 afirmações, reforçando o contributo positivo das farmácias nas políticas locais de saúde. As principais barreiras foram a ausência de financiamento, uma cultura público-privado incipiente e a articulação multidisciplinar entre equipas de saúde e da comunidade escassa, a ausência de sistemas de informação integrados entre os profissionais de saúde e algum desconhecimento dos serviços prestados pelas farmácias. Os facilitadores foram a competência reconhecida nas equipas e a relação personalizada dos farmacêuticos com o cidadão. As áreas prioritárias de intervenção englobam a prevenção da doença, deteção precoce, a gestão e acompanhamento de doentes crónicos e a promoção da saúde. São exemplos, o serviço de vacinação, a a literacia em saúde e digital para capacitação da população, a gestão e monitorização da doença crónica e da terapêutica do doente crónico e, na área da deteção precoce, o envolvimento da rede de farmácias e dos farmacêuticos na realização de testes de orientação para

diagnóstico associados a protocolos estabelecidos com outros profissionais em saúde. Os resultados obtidos corroboram a existência de barreiras e facilitadores semelhantes aos estudos encontrados na literatura e as áreas prioritárias resultam da experiência profissional, conhecimento e necessidades em saúde.

**Conclusão:** O estudo produziu um consenso sobre como as farmácias podem contribuir positivamente quando envolvidas nas políticas locais de saúde.

**Palavras-Chave:** Serviços Farmacêuticos; Barreiras; Facilitadores

# Caracterização de utilizadores de descongestionantes nasais em farmácia comunitária

**Inês Baptista**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Farmácia Holon Redondo

**Introdução:** A utilização excessiva de medicamentos é um problema crescente, principalmente em patologias com medicação não sujeita a receita médica, como é o caso da utilização abusiva de descongestionantes nasais. Sabe-se que a congestão nasal é um dos sintomas mais frequentemente associado à rinite alérgica, com elevada prevalência na população portuguesa. O Farmacêutico comunitário assume um papel importante no aconselhamento dos doentes que sofrem deste sintoma, evitando situações de congestão rebound que podem originar rinite medicamentosa. Podendo, à luz das orientações clínicas atuais, aconselhar fármacos eficazes no controlo da congestão nasal e acompanhar o tratamento dos doentes. Na literatura existente a informação é escassa sobre este tema, sendo necessário dados adicionais sobre o padrão de utilização de descongestionantes nasais na população portuguesa.

**Objetivos:** Este estudo pretende caracterizar a utilização de descongestionantes nasais em utentes de farmácia comunitária.

**Métodos:** Estudo descritivo transversal baseado na análise de uma base de dados de venda de descongestionantes nasais do primeiro semestre de 2023, de uma farmácia comunitária, tendo sido aplicado posteriormente um questionário a 29 utilizadores de descongestionantes nasais, utentes da mesma farmácia comunitária. Foram recolhidos dados sociodemográficos e efetuadas questões para avaliar o padrão de utilização do descongestionante nasal.

**Resultados:** Da análise da base de dados de vendas verificou-se que a maioria dos descongestionantes nasais dispensados foram de ação prolongada (66,55%). Apenas 4% foram adquiridos com receita médica. Após aplicação do questionário a 29 utentes dessa base de dados, verificou-se que 10,34% dos inquiridos eram utilizadores de alta frequência, com mais do que 4 aplicações/dia de descongestionante nasal. 34,48% eram utilizadores que ultrapassaram o prazo de utilização aconselhável dos descongestionantes nasais de 5 dias consecutivos. 17,24% dos inquiridos apresentavam diagnóstico médico de asma, igual percentagem encontrada para doentes com diagnóstico de 3 patologias em

simultâneo (rinite, sinusite e asma). 66,67% dos doentes com mais do que uma patologia respiratória diagnosticada utilizavam mais de 4 vezes/dia o descongestionante nasal e 40% utilizavam mais do que 5 dias consecutivos. Apenas 27,59% dos inquiridos fizeram corticosteroide nasal nos últimos 6 meses, sendo que destes, 12,5% utilizavam mais de 4 vezes/dia, face a 87,5% de doentes com utilização igual ou inferior a 3 vezes/dia. 12,5% dos doentes que utilizavam corticosteroide nasal, fizeram-no por mais do que 10 dias, face a 87,5% que revelaram menores dias de utilização. A amostra revelou-se pequena para encontrar diferenças estatisticamente significativas.

**Conclusão:** Uma grande percentagem da amostra não fazia medicação de controlo de primeira linha para tratamento da congestão nasal, o que sugere alguma subvalorização do sintoma e diminuto acompanhamento médico. Assim, estamos perante uma oportunidade para o farmacêutico intervir em farmácia comunitária, a fim de melhorar o controlo dos sintomas de congestão nasal e contribuir para a qualidade de vida dos doentes. Sugere-se um desenho de estudo para testar a intervenção do farmacêutico nesta área com um maior número de doentes incluídos.

**Palavras-Chave:** Descongestionantes nasais, Farmácia comunitária, Corticosteroides nasais

# Estudo de caso: Medicamentos impressos na individualização da terapêutica

Sara Figueiredo<sup>1,2</sup>, Fátima G. Carvalho<sup>2</sup>, Ana I. Fernandes<sup>3</sup>, João F. Pinto<sup>1</sup>

<sup>1</sup> iMed.Ulisboa, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

<sup>2</sup> Infosaúde – Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF), Barcarena – Portugal

<sup>3</sup> CiiEM – Egas Moniz School of Health & Science, Caparica – Portugal

**Introdução:** A impressão tridimensional (3D) consiste numa estratégia inovadora aplicada ao fabrico de medicamentos personalizados. A integração desta tecnologia no portefólio de manipulação farmacêutica promove flexibilidade, eficiência, segurança e qualidade dos medicamentos existentes.

**Objetivos:** Este estudo foi conduzido para aferir os requisitos mais relevantes à integração das tecnologias de Extrusão por Fusão a Quente (Hot Melt Extrusion, HME) e Deposição Modelada de Material Fundido (Fused Deposition Modelling, FDM) na produção de medicamentos manipulados, identificando os principais desafios e potenciais abordagens para a sua implementação na prática farmacêutica.

**Métodos:** Para tal, apresenta-se um estudo de caso desenvolvido num laboratório equiparado às áreas de manipulação de medicamentos existentes nas farmácias comunitárias, no qual se procedeu à preparação de comprimidos de Paroxetina (PRX; um fármaco antidepressivo necessitando de reajustes regulares de dose e de intervenção farmacêutica na promoção da adesão à terapêutica), através da impressão tridimensional por FDM. Os comprimidos 3D contendo PRX foram impressos usando a tecnologia de FDM, tendo-se avaliado alguns parâmetros que condicionam tal impressão.

**Resultados:** Os filamentos, cuja composição contém um polímero, foram previamente preparados por HME, a partir das misturas das matérias-primas (PRX, hidroxipropilcelulose e outros excipientes, tais como, fosfato dicálcico di-hidratado, estearato de magnésio e trietilcitrato). Neste estudo, a integração das tecnologias revelou-se comprovadamente ágil, desde que garantidas as propriedades mecânicas e térmicas apropriadas dos filamentos. O armazenamento dos produtos intermédios sob condições ambientais controladas demonstrou ser crítico para o sucesso da impressão das formas farmacêuticas. De facto, os filamentos mantidos em atmosfera controlada (exsicador) foram passíveis de impressão, ao passo que aqueles armazenados em condições de maior humidade não puderam ser impressos devido a problemas na alimentação da cabeça da impressora. Neste âmbito,



explorou-se o impacto do processo de secagem dos filamentos sobre o processo de fabrico. A eliminação da água por secagem ocorreu lentamente em atmosfera controlada (exsicador) e mais celeremente quando se recorreram a técnicas de secagem alternativas. Por exemplo, a secagem dos filamentos mediada por microondas demonstrou ser a técnica mais promissora, tendo contribuído para o aumento da velocidade de dissolução da PRX mantendo as estabilidades física e química dos constituintes, particularmente do fármaco e do polímero, desde que, as condições de secagem tenham sido bem parametrizadas. Nesta perspectiva, a secagem por micro-ondas é mais exigente do que a secagem em exsicador. Além disso, a realização de estudos complementares envolvendo outras substâncias ativas e polímeros com diferentes propriedades físico-químicas permitirá mapear as condições ótimas para agilizar o fabrico de novos medicamentos e apoiar as farmácias comunitárias na implementação deste processo de fabrico.

**Conclusão:** Num processo integrado em que a indústria farmacêutica aprovisiona a matériaprima (fármacos, excipientes e, porventura produtos intermédios como filamentos para impressão), perspectiva-se que as farmácias comunitárias centralizem com sucesso a conversão dos filamentos em formas farmacêuticas individualizadas de acordo com as prescrições médicas, desde que ultrapassados os desafios subjacentes à aplicação da tecnologia, com benefícios para a saúde do doente e para o reposicionamento do papel da farmácia/farmacêutico na prestação de cuidados de saúde à população.

**Palavras-Chave:** Impressão tridimensional, Extrusão por Fusão a Quente, Individualização da terapêutica

# Acesso aos Dados Clínicos em Farmácia Comunitária – Um Problema Ético ou Burocrático?

**Helena Pires**<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa – Portugal

**Introdução:** O medicamento é dos elementos mais importantes na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças, bem como na manutenção do bem-estar físico e psicológico. O mesmo deve ser feito rigorosa e adequadamente, de forma a não prejudicar a terapêutica nem o utente, no entanto, esta monitorização fica comprometida em Portugal por não haver acesso aos dados clínicos dos utentes por parte dos farmacêuticos comunitários. Os mesmos são imprescindíveis para que não haja duplicação de medicação, para monitorização das doenças crónicas e reconciliação farmacêutica e para evitar efeitos prejudiciais. No entanto, e por os dados de saúde serem considerados sensíveis, a ética envolvida é extremamente cautelosa ainda que excelentemente descrita.

**Objetivos:** Demonstrar de forma clara que diversos documentos portugueses e da União Europeia descrevem como a partilha de dados é possível entre os farmacêuticos comunitários, bem como demonstrar a existência de benefício e melhoria do papel dos farmacêuticos face ao acesso a estes dados através de exemplos concretos de alguns países (nomeadamente Austrália).

**Métodos:** Foi realizada uma revisão bibliográfica tendo em consideração a Lei e Legislação que pertencem à Union Agency for Fundamental Rights, bem como a Lei n.º 12/2005, o Regulamento Geral de Proteção de Dados (RGPD), a Modernised Convention e Constituição da República Portuguesa.

**Resultados:** Através do ponto um (1), dois (2) e três (3) do Artigo nove (9) do RGPD, da Base XIV da Lei de Bases de Saúde e do artigo 26º e 35 da Constituição da República Portuguesa, é possível afirmar que a ética envolvida nos Dados em Saúde está bem descrita em todos os documentos, tornando possível que este passo seja tomado. Através dos mesmos é garantido que os dados só seriam fornecidos após consentimento e assentimento do utente e que os mesmos têm repercussões positivas para a saúde individual e coletiva.

**Conclusão:** É evidente a importância de dados como histórico terapêutico, diagnósticos, dados de análises clínicas e alergias para uma intervenção

farmacêutica responsável e informada. Este acesso permite um acompanhamento mais individualizado o que acrescenta valor em saúde aos cidadãos quando recorrem aos cuidados farmacêuticos. É ainda possível afirmar que o processo demorado nesta partilha se deve em maior grau a problemas burocráticos e tecnológicos em comparação com os éticos – uma vez que estes se encontram bem descritos. Através da partilha dos mesmos seria possível gerar poupanças a nível do Serviço Nacional de Saúde e melhorar a revisão terapêutica dos utentes. Felizmente, é notória uma preocupação e avanço a nível da União Europeia sobre esta temática, sendo disso prova a criação da European Health Data Space como uma das prioridades do século.

**Palavras-Chave:** Ética; Consentimento; Revisão Farmacêutica

# Efeito da ingestão nutricional na saúde cardiovascular

**Ana Lima<sup>1</sup> , Carla Castro<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Escola Superior de Saúde – Instituto Politécnico da Guarda

**Introdução:** Em Portugal e em outros países mais desenvolvidos, as doenças cardiovasculares representam a principal causa de mortalidade por doenças não transmissíveis. Os estilos de vida, nomeadamente a não adesão a uma alimentação saudável estão na etiologia da doença, sendo fundamental adotar medidas preventivas para diminuir a taxa de mortalidade.

**Objetivos:** Verificar o efeito cumulativo dos vários nutrientes através do estudo dos padrões alimentares, e os seus benefícios na prevenção cardiovascular, quer primária, quer secundária.

**Métodos:** Foi feita uma revisão bibliográfica da literatura a partir das bases de dados da Pubmed e da ScienceDirect, complementada por pesquisas em revistas científicas e sites da internet de entidades oficiais.

**Resultados:** A Dieta Mediterrânea é o padrão alimentar saudável e mais associado à redução o risco de doenças cardiovasculares, quando complementado por exemplo com a prática desportiva. De acordo com as mais recentes recomendações legais, o consumo de sal não deve exceder as 5g/dia. O consumo de gorduras totais não deve ultrapassar os 30% do valor energético diário, devendo haver uma redução no consumo de ácidos gordos saturados. O consumo de 200 a 400mg/dia de fitoesteróis apresenta efeitos benéficos nas concentrações de colesterol total. Uma dieta que respeite a roda dos alimentos, nomeadamente no que concerne ao consumo de produtos hortofrutícolas proporciona um efeito cardiovascular protetor.

**Conclusão:** Este trabalho reviu a literatura científica sobre o efeito da determinados nutrientes e substâncias provenientes da alimentação com o potencial cardiovascular. As estimativas preveem que o panorama epidemiológico não se irá reverter, sublinhando-se a importância da tomada de medidas preventivas. Uma alimentação saudável que garanta o consumo adequado de macro e micronutrientes é a base fundamental na prevenção de doenças cardiovasculares.

**Palavras-Chave:** Doença cardiovascular; Alimentação; Prevenção primária; Prevenção secundária.

# Avaliação da Efetividade e Perfil de Segurança do Trastuzumab Emtansina

**Frederico Fonseca<sup>1</sup>, Ana Teresa Rosa<sup>1</sup>, Isabel Silva<sup>1</sup>, Nuno Landeira<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Serviços Farmacêuticos do Hospital Espírito Santo, Évora

**Introdução:** Trastuzumab emtansina (T-DM1) é um fármaco conjugado que incorpora o agente anti-HER2, com a atividade citotóxica do agente DM1, conferindo-lhe maior seletividade para estas células tumorais. Tem indicação para tratamento de cancro da mama HER2+ metastizado (CMm) e em estadios precoces (CMp). Os ensaios clínicos e estudos PASS mostram uma taxa de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) de G3 ou superior de 40% e 15% de taxa de abandono por toxicidade. O metabolismo do T-DM1 é mediado essencialmente pelo CYP3A4.

**Objetivos:** Estudou-se retrospectivamente doentes com diagnóstico de CMm e CMp, HER2+, tratados com T-DM1, e avaliou-se a eficácia terapêutica, incidência de RAM e interações medicamentosas. Comparou-se os dados obtidos com os estudos que levaram à aprovação do fármaco.

**Métodos:** Foram elegíveis doentes com Cancro da Mama HER2+, com classificação molecular 3+ por IHQ ou método FISH, sob T-DM1 desde Julho de 2018 até à presente data. Através da consulta do processo clínico, histórico terapêutico, parâmetros analíticos laboratoriais, avaliou-se a efetividade terapêutica, sob a forma de sobrevivência livre de progressão (SLP), incidência de RAM, através da escala NCI CTCAE e Interações Medicamentosas, através das plataformas Liverpool® e Lexicomp® Drug Interations. Foram analisados os ensaios de fase III, EMILIA e TH3RESA e comparados os dados.

**Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 16 doentes do sexo feminino, com idade média  $60.6 \pm 8.7$  anos [44 e 79 anos], 68.8% em contexto pós-menopáusico. A amostra é constituída por 56.3% doentes em situação metastática da doença, 68.9% com expressão de RH+. As doentes CMm cumpriram em média terapêutica com T-DM1 por um período de 13.8 e 8.4 meses para as doentes CMp. Observou-se uma SLP de 9.4 meses e 37.5% descontinuou por progressão de doença, intolerância analítica, clínica ou morte. Foi observada toxicidade hematológica, 62.5% apresentou trombocitopenia, redução da contagem plaquetária  $\leq 50\%$  relativamente ao valor basal, 18.8% apresentou neutropenia de G3 ou superior e anemia, com necessidade transfusional, em 25.0% dos doentes. Compromisso hepático moderado, com

ALT/AST>3xLSN foi observada em 63.0% bilirrubinemias >1,5xLSN em 18.8%. Está prevista redução de dose do fármaco com base na gestão de toxicidades, evento observado em 43.8% dos doentes. Pela componente hormonal, 68.9% das utentes cumpriam terapêutica concomitante com Inibidores da Aromatase, inibidores da CYP3A4.

**Conclusão:** A efetividade e perfil de segurança dos fármacos devem ser avaliados em contexto de Real World Data, de forma a caracterizar melhor o seu balanço risco-benefício. Obteve-se no estudo uma SLP de 9.4 meses, sobreponível aos ensaios EMILIA e TH3RESA. Os eventos adversos e a taxa de abandono do fármaco por toxicidade foram concordantes com o descrito na literatura. A seleção de fármacos concomitantes substratos da CYP3A4 deve ser tida em consideração pelo potencial de aumento da concentração e exacerbação da toxicidade do TDM-1.

**Palavras-Chave:** Trastuzumab emtansina (T-DM1), Sobrevivência livre de progressão (SLP), Reações Adversas Medicamentosas (RAM)

# Dados de Vida Real de Efetividade e Segurança de Trifluridina/Tipiracilo (TAS-102) e Bevacizumab no Cancro Colorretal Mestastático

**Frederico Fonseca<sup>1</sup>, Gonçalo Cainé<sup>1</sup>, Nuno Landeira<sup>1</sup>, Maria Luísa Pereira<sup>1</sup>, Maria Bairos Menezes<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Serviços Farmacêuticos do Hospital Espírito Santo, Évora

<sup>2</sup> Serviço de Oncologia do Hospital Espírito Santo, Évora

**Introdução:** Trifluridina/Tipiracilo (TAS-102) tem indicação em monoterapia no tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático (CCRm) tratados previamente, incluindo com agentes anti-VEGF. Os ensaios clínicos demonstraram evidência de superioridade da associação terapêutica TAS-102 e Bevacizumab (TAS-Beva) em comparação com TAS-102 em monoterapia, por aumento da concentração plasmática do seu metabolito ativo, a par de um aumento da toxicidade. A associação terapêutica está descrita na literatura e guidelines desde Fevereiro de 2022.

**Objetivos:** Avaliar a efetividade e perfil de segurança da associação TAS-Beva nos doentes com CCRm num hospital distrital em Portugal.

**Métodos:** Análise retrospectiva de doentes com diagnóstico de CCRm sob terapêutica com TAS-Beva, desde Maio de 2022 até à presente data. A efetividade foi calculada sob a forma de sobrevivência livre de progressão (SLP) e o perfil de segurança, através da incidência de Reações Adversas a Medicamentos (RAM). Os dados demográficos, clínicos e patológicos foram avaliados através do processo clínico. A análise estatística foi realizada com recurso ao SPSSv26, com análise descritiva das variáveis.

**Resultados:** Foram elegíveis para o estudo 11 doentes, todos com ECOG $\leq$ 1, 54,5% do sexo masculino com uma média de idades de 63,2 $\pm$ (11,2) anos [48-84], 61,5% KRAS wild-type. Os doentes tinham cumprido em média 3 linhas terapêuticas prévias para a doença metastática e estiveram em média 6,7 meses sob associação terapêutica TAS-Beva. A mediana de SLP obtida para a população analisada foi de 7,2 meses. Relativamente ao perfil de segurança, 90,9% dos doentes apresentaram neutropenia e 27,3% de Grau $>$ 3, redução da contagem plaquetária  $<$ 75000 $\mu$ L em 45,5% dos doentes. Anemia de G3, com necessidade transfusional, foi observada em 45,5% da população. Toxicidade renal, sob a forma de proteinúria, RAM prevista para ambos



os fármacos, observou-se em 80%. Interrupção terapêutica e adiamento do ciclo por reações adversas foram identificados em 81.8% dos doentes. Eventos adversos que motivaram a redução de dose, conforme previsto em RCM, ocorreram em 63,6% dos doentes.

**Conclusão:** A avaliação da efetividade e perfil de segurança de novas terapêuticas com dados de vida real é de extrema importância. Neste estudo, observaram-se RAM de elevada relevância clínica e incidência superior à descrita na literatura. No entanto, verificou-se um benefício clínico de TAS-Beva com uma SLP de 7,2 meses, superior à descrita nos ensaios C-TASK FORCE e SUNLIGHT (3,7 e 2,2, respectivamente). Trata-se de uma amostra pequena e são necessários mais dados de vida real para avaliar o benefício clínico de TAS-Beva no CCRm.

**Palavras-Chave:** TAS-102 e Bevacizumab (TAS-Beva), Efetividade, Perfil de segurança

# Immune-Related Adverse Events on Immune Checkpoint Inhibitors in Portugal: Insights from VigiBase® Spontaneous Reporting System Analysis.

Joana Abrantes<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Association for Innovation and Biomedical Research on Light and Image (AIBILI), Coimbra, Portugal

**Introduction:** Immune-checkpoint inhibitors (ICIs) are a modality of antineoplastic medicines. The growing use of ICIs in clinical practice raises concerns about uncontrolled immune-related adverse events (irAEs). ICIs have a different toxicity profile than radiotherapy and chemotherapy. irAEs can involve any organ or system. Additionally, they often have a delayed onset and protracted duration. They typically present as low-grade, treatable, and reversible, but occasionally escalate to severe and irreversible conditions.

**Aims:** This study aimed to gain further insight into ICI safety in Portugal by querying VigiBase®.

**Methods:** A case-by-case evaluation was performed on VigiBase® of de-duplicated safety reports (SR), that came from Portugal, gathered in the database from its inception through to 31 August 2023. Medicines of interest were ICIs, namely: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab, atezolizumab, avelumab, durvalumab, and dostarlimab. Events of interest were immune-mediated outcomes. Those were retrieved using the standardized query "Immune-mediated/autoimmune disorders", available through the medical dictionary for regulatory activities (MedDRA®, version 26.1), on which VigiBase® relies for the codification of reported adverse drug reactions (ADRs). Only SMQ (Standardised MedDRA Queries) narrow terms were retrieved. The demographic and clinical characteristics of the included SRs were described, including general information, overall SR seriousness, patient data and ICI treatment. Immune-mediated outcomes were grouped into system organ classes (SOCs) which are groupings by aetiology, manifestation site or purpose.

**Results:** As of August 31, 2023, 999 deduplicated SRs from Portugal with ICIs as suspected drugs were gathered in VigiBase®. Of these, 125 reported events featured in the SMQ "Immune-mediated/autoimmune disorders". In 119 (95.20%) SRs, the reporter was a healthcare professional. The median age was 66.5 years (ranging from 20 to 93 years, interquartile range 60–73 years, n = 92), with 89 (71.20%) SRs described

in men. The PD-1/PD-L1 pathway was the target of ICI treatment in 103 (82.40%) SRs and lung cancer was the most frequent underlying cancer type, accounting for 61 (41.80%) SRs, followed by malignant melanoma in 31 (24.80%) SRs. The 125 valid SRs documented a total of 344 immune-mediated outcomes (more than one outcome was recorded in some SRs). Most of these outcomes fell under Endocrine disorders (n= 60; 17.44%), such as Immune-mediated hypothyroidism (n= 22; 6.40%) and Immune-mediated hypophysitis (n= 10; 2.90%), followed by Skin and subcutaneous tissue disorders (n= 33; 9.60%) and General disorders and administration site conditions (n=28; 8.14%). Ninety-point forty percent (n=113) of the SR were assessed as serious.

**Conclusions:** By exploiting VigiBase®, an extensive analysis of the largest series of Portuguese cases related to ICIs exposure and irAE reporting was conducted. Immune-mediated outcomes were identified in 12.51% of all SRs associated with ICIs. Given the growing use of ICIs as antineoplastics, continuous surveillance by clinicians and pharmacovigilance experts within largescale spontaneous reporting systems is needed.

**Keywords:** Immune Checkpoint Inhibitors, Patient safety, Spontaneous Reporting Analysis

# Effectiveness and cost-effectiveness of a collaborative deprescribing intervention by community pharmacists and general practitioners for potentially inappropriate proton-pump inhibitors among communitydwelling older adults: The C-SENIoR trial.

**Sónia Romano<sup>1,2</sup>, Luis Monteiro<sup>3,4</sup>, José Pedro Guerreiro<sup>1</sup>, João Braga Simões<sup>5,6</sup>, António Teixeira Rodrigues<sup>1,5,7</sup>, Nuno Lunet<sup>8,9,10</sup>, Julian Perelman<sup>2,11</sup>, Joana Abrantes<sup>1</sup>**

1 Centre for Health Evaluation & Research, National Association of Pharmacies (CEFAR/ANF), Lisbon, Portugal

2 NOVA National School of Public Health, NOVA University Lisbon, Lisbon, Portugal

3 Centre for Health Technology and Services Research, Faculty of Medicine of the University of Porto (CINTESIS), Porto, Portugal

4 Department of Medical Sciences, University of Aveiro, Aveiro, Portugal

5 Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Medicine, University of Minho, Braga, Portugal

6 Health Family Unit Terra da Nóbrega, Ponte da Barca, Portugal

7 ICVS/3B's-PT Government Associate Laboratory, Braga/ Guimarães, Portugal

8 Departamento de Ciências da Saúde Pública e Forenses e Educação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

9 EPIUnit - Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

10 Laboratório para a Investigação Integrativa e Translacional em Saúde Populacional (IITR), Universidade do Porto, Porto, Portugal

11 NOVA National School of Public Health, Comprehensive Health Research Center, CHRC, NOVA University Lisbon, Lisbon, Portugal

**Introduction:** Although indicating a major achievement in human development, increasing life expectancy poses serious challenges. Among others, older adults usually experience poor health and several chronic conditions, exposing them to multiple medicines which increase the risk of polypharmacy, non-adherence, drugdrug interactions, and use of potentially inappropriate medicines (PIM), accounting for a significant proportion of avoidable emergency department visits and hospitalizations. Deprescribing is a healthcare professional-supervised intervention, aiming to reduce or discontinue medications that may be causing harm or no longer provide any benefit. However, the value (humanistic, clinical, and economic) of deprescribing interventions remains unclear, questioning the interest of their scaling-up.

**Aims:** This study aims to investigate the effectiveness and cost-effectiveness of community pharmacists (CPs) and general practitioner (GPs) collaborative deprescribing intervention on potentially inappropriate proton-pump inhibitors (PPIs) in Portugal, a PIM highly prevalent in community-dwelling older adults.

**Methods:** The study is a 6-month multicentre, pragmatic, 2-arm non-randomized controlled trial. The recruitment started in April 2023 and overall, 222 patients are expected to be recruited from 22 community pharmacies in 12 municipalities on Portugal mainland. Participants in the experimental group (EG) will receive a multifaceted 3-step intervention delivered in coordination by the CPs and the GPs (1. pharmacy-led educational delivery; 2. GP assessment and consultation and 3. pharmacy-led patient monitoring after GPs' medicine consultation). An educational brochure developed by the research team, based on international literature, is being used in the intervention's first step. Control group (CG) receives usual care. The primary outcome of this trial is the successful discontinuation or dose reduction of PPIs at 3- and 6-month follow-up. Patient-reported outcomes (adherence, beliefs about medicines, quality of life) and patient-reported experiences regarding the intervention will also be assessed. For both groups, data is being collected from structured patient questionnaires and dispensing pharmacy software. Additionally, for intervention characteristics and process assessment, the health professional's intervention registries will be collected. An economic evaluation will be conducted based on the collection of costs and outcomes data alongside the trial. The National Health Service perspective will be considered. This study was approved by the Ethics Committee for Health from the Local Health Unit Alto Minho.

**Results:** This trial began in the field on 27 April 2023, with the participation of 8 community pharmacies and 2 family health Units in the EG, and 13 pharmacies in the Control Group (CG), the latter spread over 10 municipalities. The trial is still recruiting patients, and to date, it has been possible to recruit a total of 158 eligible patients. About 50% of intervention participants have already finished the intervention. On average, participants have been taking a PPI for more than 10 years. Data collection is scheduled until March 2024.

**Conclusions:** This trial will add evidence about the effectiveness and cost-effectiveness of a patient-centred approach to discontinue a commonly inappropriate class of medicines among communitydwelling older adults. Furthermore, it will provide evidence to help implement future nationwide approaches for community pharmacist-general practitioner collaborative services in primary care in Portugal. Trial registry: ISRCTN49637686.

**Palavras-Chave:** proton-pump inhibitors, older adults, deprescribing

# Envolver os doentes na segurança do uso do medicamento: estratégias para a farmácia comunitária.

**Sílvia Cid<sup>1</sup>, Inês Vieira Lourenço<sup>2</sup>, Anabela Viegas Lopes<sup>3</sup>, Afonso Cavaco<sup>4</sup>**

1 Farmácia Marbel, Av. de Roma 104 A Lisboa, 1700-353 Lisboa, Portugal

2 Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisboa, Portugal

3 Grupo Marbel, Av. de Roma 131A, 1700-063 Lisboa

4 iMed.UlIsboa, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisboa, Portugal

**Introdução:** A Organização Mundial de Saúde (OMS) define Segurança do Doente como «a redução do risco de danos desnecessários relacionados com os cuidados de saúde, para um mínimo aceitável». A segurança do doente engloba várias vertentes, sendo uma das mais proeminentes a Segurança no Uso do Medicamento. O Farmacêutico Comunitário é um profissional de saúde diretamente envolvido na segurança do uso de medicamentos.

**Objetivos:** Coligir e integrar boas práticas sobre a atuação do farmacêutico comunitário na segurança do doente quanto ao uso do medicamento.

**Métodos:** Utilizou-se uma revisão de escopo, exploratória e pragmática, com pesquisa das palavras-chave “patient safety” e “medication” ou “medicines” em fontes on-line pré-selecionadas, obtidas de websites de organizações de referência para a prática profissional, como a OMS e FIP (Federação Internacional dos Farmacêuticos). Foram utilizados documentos oficiais com um máximo de 5 anos desde a sua publicação.

**Resultados:** Existe bastante evidência sobre erros de medicação e o seu impacto nos sistemas de saúde mundiais, bem como sobre estratégias que podem ser utilizadas nas várias fases do uso do medicamento. No entanto, ao analisar os toolkits disponíveis, existem poucas ferramentas que visam apoiar o trabalho do farmacêutico comunitário, em particular nas intervenções para o uso autónomo e seguro dos medicamentos pelos doentes ambulatoriais.

**Conclusão:** Parecem existir limitações quanto a normas e linhas de orientação que suportem o trabalho do farmacêutico em relação à segurança no uso de medicamentos pelos doentes, sendo relevante confirmar estes achados preliminares com uma revisão sistemática de outras fontes bibliográficas.

**Palavras-Chave:** Segurança do Doente, Farmácia Comunitária, Erros de Medicação

## **Medicamentos sujeitos a monitorização adicional - Promoção do seu reconhecimento e da eficácia da medida junto dos farmacêuticos e dos utentes das Farmácias Comunitárias.**

**Catarina Nunes<sup>1</sup>, Joana Pinto<sup>1</sup>, Lígia Garcia<sup>1</sup>, Rute Horta<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde, Associação Nacional das Farmácias (CEDIME/ANF), Lisboa, Portugal

**Introdução:** O envolvimento ativo dos profissionais e dos cidadãos na notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAMs) e na monitorização de aspetos relevantes para o seu uso seguro, permite uma melhor compreensão dos seus impactos e auxilia na definição de medidas de gestão do risco mais ajustadas. Tal é particularmente importante nos Medicamentos Sujeitos a Monitorização Adicional (MSMA), dada a necessidade de recolha e análise de dados clínicos adicionais sobre a sua utilização em contexto real. Aumentar a consciencialização para esta temática junto dos farmacêuticos e promover a sua participação ativa na obtenção de informação relativa à segurança da utilização destes medicamentos, são particularmente importantes para uma maior eficácia da farmacovigilância nestes medicamentos.

**Objetivos:** Descrição da implementação de um projeto de que visa a fácil identificação, pelos profissionais, dos MSMA disponíveis em farmácia comunitária; disponibilização de conteúdos informativos dirigidos aos farmacêuticos e aos utentes, de forma integrada no sistema de dispensa das farmácias, sobre aspetos relacionados com a segurança no uso dos medicamentos e sobre a importância da notificação de RAMs.

**Métodos:** Identificação dos MSMA com base na informação disponibilizada pela European Medicines Agency (EMA) e considerada na base de dados cedida pelo INFARMED. Foram considerados os medicamentos comercializados e disponíveis em ambulatório, na farmácia comunitária. Na elaboração de conteúdos informativos para profissionais de saúde e para utentes foram priorizados os medicamentos para os quais estão disponíveis materiais educacionais enquadráveis como medidas de minimização de risco. Os conteúdos produzidos são divulgados via Newsletter, encaminhada por email e, disponibilizados de forma integrada no sistema de dispensa SIFARMA®. Os conteúdos informativos direcionados para os profissionais de



saúde visam a consciencialização e a educação para questões relacionadas com a segurança no uso de MSMA, sustentando o esclarecimento à população quanto ao seu conceito e o reforço de mensagens de segurança acerca da utilização correta e segura do medicamento. Os conteúdos informativos dirigidos aos utentes destinam-se a ser cedidos em contexto da dispensa dos medicamentos e permitem um reforço das recomendações dos profissionais de saúde, possibilitando, de forma ágil, o acesso a informação de segurança. Em cada um, é reforçada a importância da notificação de RAMs e incluída a hiperligação para o Portal RAM e para os materiais educacionais, quando aplicável.

**Resultados:** : Com base na extração da base de dados Infomed, foi possível identificar 323 números de registo de medicamentos comercializados que estão sob monitorização adicional, dos quais 80 estão disponíveis em farmácia comunitária – correspondente a 45 marcas comerciais (26 substâncias ativas). À data, foram elaborados e disponibilizados conteúdos para profissionais de saúde e para utentes correspondente a 17 medicamentos, dos 45 previstos.

**Conclusão:** É importante estabelecer uma cultura de transparência e confiança entre os cidadãos, os profissionais de saúde e o sistema de farmacovigilância. O envolvimento ativo das farmácias na farmacovigilância é crucial para garantir a segurança e eficácia do medicamento e para fomentar esta partilha de informação, aumentando a eficácia do sistema de notificação espontânea de RAMs.

**Palavras-Chave:** Segurança no uso do medicamento, Medicamentos sujeitos a monitorização adicional, Farmacovigilância

# ***Clostridioides difficile* infection in hospitalized patients - a single-center retrospective epidemiological study.**

**Frederico Fonseca<sup>1</sup>, Ana Margarida Advinha<sup>2</sup>, Mário Forester<sup>3</sup>**

1 Serviços Farmacêuticos do Hospital Espírito Santo, Évora

2 UFUP - Unidade de Farmacovigilância da Universidade do Porto

3 CHRC - Comprehensive Health Research Centre; Department of Health and Medical Sciences, School of Health and Human Development, Universidade Évora

**Introduction:** *Clostridioides difficile* infection (CDI) is the main source of healthcare and antibiotic-associated diarrhea in hospital context and long-term care units, showing significant morbidity and mortality.

**Aims:** This study aimed to analyze the epidemiology, describe the severity and outcomes of this event in patients admitted to our hospital, and confirm the changing epidemiology global trends

**Methods:** We conducted a single-center, observational and retrospective study at Hospital do Espírito Santo, Évora, analyzing the incidence of CDI, in patients meeting eligibility criteria, from January of 2018 to December of 2022. Our investigation gives a comprehensive perspective on the current paradigm of this event in Portugal. Specifically, we aimed to evaluate the epidemiology of CDI and assess the clinical impact of this infection on hospitalized patients at our hospital, during a 5-year period and compare data with other cohorts, by performing a systematic literature review.

**Results:** During the study period, a total of 165 inpatients were identified with CDI diagnosis. This represents an average annual incidence rate of 22.8 cases per 10,000 hospitalized patients (0.23% of all hospitalizations). The average age of participants during this four-year period was  $77.2 \pm 12.7$  years, with 87.3% being over 65 years, mostly female subjects 57.0%. The highest CDI incidence rate documented at our hospital facility was recorded in 2019, with 28.5 cases per 10,000 hospitalizations being documented, representing an 11.4-fold increase compared to the 2000 investigation. Healthcare-associated CDI incidence remained relatively stable, and decreased 61.2% until 2022. Additionally, community-associated CDI consistently increased in our institution. This event increased 2.5-fold during the past fifteen years. All episodes occurred in patients recording one or more risk factors, with recent antibiotic consumption being the most common (96.7%). Comorbidities of interest were

identified in all subjects, especially arterial hypertension. Recurrence affected 20.0% of participants, predominantly in female patients, 80.0% being over 80 years. Mortality rate was disproportionately high among the older population.

**Conclusions:** Our investigation spans a 22-year period, examining the evolution of this event in patients hospitalized at our hospital facility. Our results suggest an incidence rate over 11.4-fold the number of CDI cases identified in the year 2000 at the same hospital, showing the increase in healthcare-acquired incidence in the last decade, and more recent and drastically, in community-associated episodes, as documented in the literature. These findings underscore the urgent need for antimicrobial stewardship programs and the judicious use of antibacterial agents, that focus on the overall reduction of total dose, limiting the duration and number of antibiotic exposures and minimizing the use of high-risk antibiotic classes, whenever feasible. The involvement of clinical pharmacists in antimicrobial stewardship programs is crucial for antibiotic restriction.

**Keywords:** Clostridioides difficile infection; Epidemiology; Antibiotic consumption.

# Descontinuação da antibioterapia empírica anti-MRSA em doentes com suspeita/diagnóstico de Pneumonia na Unidade de Cuidados Intensivos do Hospital Cuf Tejo.

**Gabriela Ribeiro<sup>1</sup>, Rita Oliveira<sup>2</sup>, Teresa Aires Pereira<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Serviços Farmacêuticos CUF Tejo

<sup>2</sup> Diretora Técnica dos Serviços Farmacêuticos CUF Tejo e Responsável das Farmácias Cluster tejo

<sup>3</sup> Direção de Farmácias CUF

**Introdução:** Em doentes críticos com pneumonias nosocomiais ou associadas ao ventilador, é geralmente necessário iniciar antibioterapia empírica de largo espetro, até obtenção de resultados microbiológicos. Antibióticos como a vancomicina ou a linezolida são usualmente adicionados para adicionar cobertura de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) à antibioterapia escolhida. Um resultado negativo num teste polymerase chain reaction (PCR) de pesquisa de colonização nasal por MRSA indica que a pneumonia provavelmente não é causada por esse agente (valor preditivo negativo (VPN) entre 94% a 99,2%).

**Objetivos:** Descontinuação do antibiótico anti-MRSA aquando de um resultado de teste negativo para diminuição da utilização da antibioterapia empírica desnecessária - Antimicrobial Stewardship

**Métodos:** Em 3 doentes internados na Unidade de Cuidados Intensivos da CUF Tejo com antibioterapia empírica para pneumonia, cujo resultado do teste PCR foi negativo, descontinuou-se a antibioterapia anti-MRSA.

**Resultados:** Nos 3 doentes (100%) houve recuperação completa da pneumonia sem o antibiótico descontinuado e sem necessidade de retomar cobertura MRSA, tendo sido num caso isolado um agente causador diferente deste.

**Conclusão:** Apesar de serem necessários mais estudos e uma casuística de maior dimensão, a nossa experiência parece confirmar o VPN do teste nasal PCR de pesquisa de MRSA e que é seguro descontinuar a antibioterapia empírica anti-MRSA nestes doentes.

**Palavras-Chave:** Antimicrobial stewardship, MRSA, Pneumonia



# Genome-wide analysis of the microevolutionary path by endemic *Mycobacterium tuberculosis* strains and its impact of phenotypic drug resistance levels a treatment efficacy in Portugal.

**Pedro Gomes<sup>1</sup>, Fernando Maltez<sup>2</sup>, Laura Brum<sup>3</sup>, Diana Machado<sup>4</sup>, Jody Phelan<sup>5</sup>, Isabel Couto<sup>4</sup>, Susana Campino<sup>5</sup>, Taane Clark<sup>5</sup>, Miguel Viveiros<sup>4</sup>, Paulo Paixão<sup>1</sup>, João Perdigão<sup>1</sup>, Isabel Portugal<sup>1</sup>**

1 Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Portugal

2 Serviço de Doenças Infecciosas, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Portugal

3 SYNLAB Portugal, Portugal

4 Unidade de Microbiologia Médica, Global Health and Tropical Medicine, GHTM, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, IHMT, Universidade Nova de Lisboa, Portugal

5 London School of Hygiene and Tropical Medicine, Reino Unido

**Introduction:** Tuberculosis (TB) remains a major public health problem worldwide and Portugal, despite having low TB incidence, is believed to have multidrug (MDR) TB since the 1970s, mainly attributable to two main phylogenetic clades – Lisboa<sup>3</sup> and Q1.

**Aims:** This work seeks to uncover the additive effect of acquired drug resistance associated mutations across the microevolutionary trajectory of both clades, along with its unique mutational profiles, while correlating with increased drug resistance levels and pharmacokinetic/pharmacodynamic models.

**Methods:** The minimum inhibitory concentrations of 12 drugs were determined for 40 *Mycobacterium tuberculosis* isolates, using the broth microdilution method (EUCAST). This data was later correlated with each strains' drug resistance mutational profile and mapped to a phylogenomic tree, both produced from whole-genome sequencing data.

**Results:** Strains from Lisboa<sup>3</sup> and Q1, specifically harbor the -15C>T mutation in the *inhA* promoter and one of two missense mutations in the *inhA* gene. The combination of promoter and ORF mutations appears essential for promoting high-level ( $\geq 2 \mu\text{g/mL}$ ) INH resistance since isolated promoter mutations only appear to mediate low-level resistance ( $0.5 \mu\text{g/mL}$ ). Also relevant, resistance to second-line injectable agents (SLID) occurs diversely between strain types, where Lisboa<sup>3</sup> strains acquire resistance from the -10G>A mutation in the *eis* promoter, whereas Q1 strains acquire it through the 1401A>G substitution in the *rrs* gene, with the latter demonstrating higher levels of SLID

resistance. Resistance to fluoroquinolones in these two clades result exclusively from missense mutations in codons 91 and/or 94 of the *gyrA* gene, albeit Lisboa3 strains display higher levels of resistance compared to Q1 strains, due to distinct substitutions in codon 94. Furthermore, PD/PK in silico models were adjusted for each drug and correlated with their respective resistance genotypes, suggesting that drugs like INH, STR and AMK remain efficacious in the presence of strains harboring allelic configurations associated with low-level resistance.

**Conclusions:** Lisboa3/Q1 strains exhibit unique, yet distinct, evolutionary trajectories towards MDR/XDR, with Lisboa3 being associated with higher levels of resistance overall. This demonstrates the importance of quantitative analyses in drug resistance diagnosis of TB, considering specific mutational burdens can have vastly different effects on resistance levels and consequently affect therapeutic outcomes.

**Keywords:** Tuberculosis, Whole-Genome Sequencing, Multidrug Resistance