

TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

1. EPIDEMIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

A Leucemia Mieloide Crónica (LMC) é uma doença mieloproliferativa maligna de células estaminais hematopoiéticas, caracterizada pela presença do cromossoma Filadélfia (Ph), decorrente da translocação recíproca e balanceada entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22 (t(9;22)(q34;q11)). A fusão entre os genes *BCR* (*Breakpoint cluster region*) no cromossoma 22 e *ABL1* (*Abelson leukemia gene 1*) no cromossoma 9 gera um gene de fusão *BCR::ABL1*.^{1,2}

Em 90% dos casos o rearranjo *BCR::ABL1* é detetado por técnicas de citogenética molecular ou clássica, pela identificação do cromossoma Filadélfia. No entanto, a recombinação pode ser mais complexa envolvendo *BCR*, *ABL1* e outros *loci* genómicos em uma ou mais regiões cromossómicas dentro de um cariótipo aparentemente normal.³

Para o gene *ABL1* são conhecidos dois pontos de quebra, antes do exão 2 (a2) e depois deste (a3).^{3,4} Quando a quebra ocorre em *BCR* e envolve os exões 1, 13 e 14, a sequência de transcritos *BCR::ABL* resultante (e13a2 ou e14a2) dá origem a uma oncoproteína p210*BCR::ABL* (de 210 kDa), a mais comum nos casos típicos de LMC.³ Esta oncoproteína é uma cinase de tirosina constitutivamente ativa, associada à proliferação mioeloides anormal e acumulação de granulócitos imaturos.^{4,5}

A LMC é uma doença rara (15% das leucemias nos adultos), sendo que não estão descritos fatores genéticos que predisponham para a doença, o que dificulta o rastreio e a prevenção. A radiação ionizante e uma exposição ocupacional a benzeno têm sido referidos como potenciais fatores de risco.⁶

A idade média dos doentes com LMC é de 57 anos (nos países ocidentais) e <50 anos (na Ásia e em África), no entanto a doença pode ocorrer em qualquer faixa etária.²

A LMC pode apresentar-se em três fases distintas (crónica, acelerada e blástica) que diferem na percentagem crescente de blastos na medula óssea. Mais de 90% dos doentes são diagnosticados na fase crónica, na sequência de um exame médico não relacionado ou de análises de rotina. É maioritariamente assintomática (50%)

ou apresenta sintomas ligeiros como cansaço, perda de peso, sudorese noturna e esplenomegalia. Se não for tratada, esta fase pode durar três a cinco anos. O aparecimento de febre ou dor óssea, cefaleias, artralgias e dor abdominal mais frequentes pode estar associado à progressão para a fase acelerada ou para a fase blástica.^{6,7} A fase acelerada, sem tratamento, tem uma duração média de 6-9 meses e a fase blástica, que se assemelha a uma leucemia aguda, se não for tratada tem uma progressão rápida e a sobrevida é curta (3-6 meses).⁷

2. EXAMES COMPLEMENTARES DE DIAGNÓSTICO (ECDs)

Os ECDs incluem: exame objetivo com particular referência ao fígado e baço, hemograma completo e esfregaço de sangue periférico (no qual há tipicamente um desvio à esquerda da série mioeloides), análise morfológica e citogenética do aspirado medular e biópsia da medula óssea. A identificação de *BCR::ABL1* por hibridização fluorescente *in situ* (FISH) ou técnica de amplificação RT-PCR (*Reverse transcriptase polymerase chain reaction*) qualitativa permitem a deteção de transcritos *BCR::ABL1* e identificação do tipo de transcritos e, assim, confirmar o diagnóstico.

Os exames de citogenética molecular não são suficientes para a estratificação de risco, visto que não permitem a identificação de anomalias cromossómicas para além da t(9;22). Apenas a citogenética convencional permite identificar as anomalias cromossómicas adicionais (ACA) de alto risco, que incluem +8, um segundo cromossoma Filadélfia (Ph+), i(17)q, +19, -7/7q-, 11q23 ou 3q26.2 e cariótipos complexos.²

Os fatores de prognóstico incluem: a fase da doença ao diagnóstico, a idade, a gravidade dos sintomas, a presença de fibrose medular (associada a pior prognóstico) e a presença de ACA de alto risco.

3. REPOSTA MOLECULAR E MONITORIZAÇÃO - REFERÊNCIAS

A monitorização da resposta ao tratamento deve ser feita por PCR quantitativo e a resposta molecular deve ser determinada de acordo com a Escala Internacional (*International Scale - IS*), como

sendo a proporção de transcritos de *BCR::ABL1* para os transcritos de *ABL1* ou outro transcrito de controlo aceite internacionalmente (ex: beta glucuronidase, GUSB).²

Esta deve ser expressa e reportada como % de transcritos *BCR::ABL1*:

- ≤ 1% corresponde a remissão citogenética completa (CCyR);

- ≤ 0,1% corresponde a resposta molecular *major* (MMR) ou resposta molecular 3 (MR3);

- ≤ 0,01% ou doença indetetável no cADN com >10,000 transcritos de *ABL1* corresponde a resposta molecular 4 (MR4);

- ≤ 0,0032% ou doença indetetável no cADN com >32,000 transcritos de *ABL1*, no mesmo volume

de cDNA utilizado para testar por *BCR::ABL1*, corresponde a resposta molecular 4.5 (MR4.5).

O termo “resposta molecular completa” deve ser substituído pelo termo “leucemia molecularmente indetetável”, com a especificação do número de transcritos do gene-controlo.²

A monitorização do nível dos transcritos *BCR::ABL1*, de acordo com a IS, deve ser feita aos 3, 6 e 12 meses após o início do tratamento com os inibidores da cinase de tirosina (TKIs), podendo categorizar-se a resposta em três níveis: ótima, alerta ou falência (Tabela 1).²

Uma resposta “ótima” é indicativa da eficácia do tratamento em curso, que deve ser mantido, a “falência” na reposta implica alteração do tratamento e uma resposta “alerta” obriga a uma vigilância mais apertada, de forma a identificar precocemente uma eventual falência terapêutica. Poderá ser necessário fazer um PCR quantitativo adicional caso a cinética da resposta não seja clara, ou se a toxicidade ou intolerância cause interrupções de dose ou reduções.

Até que haja uma resposta hematológica completa, deve realizar-se um hemograma completo quinzenalmente ou, mais frequentemente, caso haja toxicidade hematológica.²

Trimestralmente, deve realizar-se um PCR quantitativo, expresso na percentagem de *BCR::ABL1*, mesmo depois de atingida a MMR, pois uma monitorização apertada da resposta molecular é um dos requisitos para a descontinuação do tratamento.

As mesmas definições são recomendadas para a 2.ª linha de tratamento.²

TABELA 1: REFERÊNCIAS PARA O TRATAMENTO DA LMC DE ACORDO COM NÍVEL TRANSCRITOS *BCR::ABL1* NA IS

	Resposta "Ótima"	Resposta "Alerta"	Resposta "Falência"
Ao diagnóstico	NA	ACA alto risco, score ELTS alto risco	NA
3 meses	≤ 10%	> 10 %	> 10 % se confirmado em 1 a 3 meses
6 meses	≤ 1%	> 1-10 %	> 10 %
12 meses	≤ 0,1%	> 0,1-1 %	> 1%
Em qualquer momento	≤ 0,1%	> 0,1-1 %, perda de ≤ 0,1% (MMR) ^a	> 1%, mutações resistentes, ACA alto risco

Para os doentes candidatos a Remissão Livre de Tratamento (TFR), a resposta ótima (em qualquer momento) é *BCR::ABL1* ≤ 0,01% (MR4)

Deve ser considerada uma mudança no tratamento se a MMR não for alcançada em 36-48 meses

NA: não aplicável; ACA: anomalias cromossômicas adicionais nas células Ph+; ELTS (EUTOS *long-term survival*) EUTOS (*European Treatment and Outcome Study*) score

^a Perda de MMR (*BCR::ABL1* >0,1%) indica falência após TFR

4. TRATAMENTO

Com a exceção de situações de LMC diagnosticada durante a gravidez, os TKIs são a 1.^a linha de tratamento. A hidroxycarbamida pode ser administrada por um curto período em doentes sintomáticos com leucocitose ou trombocitose, até confirmação diagnóstica. Os TKIs são pequenas moléculas direcionadas para a inibição da atividade da cinase de tirosina *BCR::ABL1* e, portanto, uma terapêutica alvo.²

O imatinib foi o primeiro TKI a ser comercializado, com grande impacto no tratamento da LMC; é um exemplo paradigmático de um medicamento inovador; capaz de alterar drasticamente o prognóstico.

Existem 6 TKIs aprovados pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para a LMC: imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib e asciminib, sendo que o último não se encontra disponível no Sistema Nacional de Saúde (SNS) à data da revisão deste texto.

O imatinib é um TKI de 1.^a geração (1G), o dasatinib, nilotinib e bosutinib são de 2.^a geração (2G) e o ponatinib de 3.^a geração (3G). Estes TKIs atuam por inibição competitiva do sítio de ligação do ATP na oncoproteína *BCR::ABL1*, sendo que os inibidores de 1G ligam-se à conformação inativa da enzima, enquanto os de 2G têm afinidade para as conformações ativa e inativa.^{3,4}

O asciminib é um inibidor alostérico que se liga especificamente ao local do miristoil, com atividade nas formas não mutadas e mutadas (ex. T315I) de *BCR::ABL1*.⁷

Diferem na sua potência, atividade contra as mutações *BCR::ABL1*, atividade noutras cinases, farmacocinética e perfil de efeitos secundários (ES) (Tabela 2).^{8,9}

Embora respostas moleculares mais profundas tenham ocorrido mais rapidamente com TKIs 2G, não se traduziu numa melhoria na sobrevivência global comparativamente com a dose *standard* de imatinib 400mg/dia.²

Tratando-se de uma terapêutica de longo pra-

zo, a sequência da terapêutica e o custo do medicamento são importantes para os doentes e para a sociedade.

Todos os TKIs aprovados para a LMC inibem uma série de cinases além da ABL, sendo essa inibição associada ao desenvolvimento de ES. Os ES mais comuns são citopenias, náusea, diarreia, fadiga, erupção cutânea, lesão hepática e prolongamento do intervalo QT. São habitualmente controlados com reduções de dose ou interrupção transitória do medicamento, no entanto, algumas toxicidades de baixo grau (grau 1-2) podem persistir no tempo, diminuindo a qualidade de vida dos doentes.¹⁰

Outros ES são mais específicos para alguns TKIs, sendo que o mecanismo fisiopatológico subjacente a esse perfil de toxicidade nem sempre é conhecido.¹⁰

4.1 IMATINIB

É geralmente bem tolerado, sendo que os efeitos não hematológicos mais frequentes são distúrbios gastrointestinais (GI), edema, *rash* cutâneo, queixas musculoesqueléticas, câibras e fadiga. A hipofosfatemia e diminuição da densidade óssea têm sido reportadas em pequenos grupos e a hipopigmentação cutânea tem sido reportada com o uso prolongado.⁵

4.2 DASATINIB

Aproximadamente 30% dos doentes desenvolvem derrame pleural, sendo que esta complicação pode ocorrer em qualquer altura. É geralmente gerida com interrupções temporárias, diuréticos e /ou corticoides em baixa dose. Aproximadamente 70% dos doentes têm episódios recorrentes quando o dasatinib é reiniciado. Os fatores de risco incluem idade avançada, dose, doença cardíaca prévia ou concomitante, ou distúrbios autoimunes, hipertensão, hipercolesterolemia e LMC em fase avançada.² Estudos sugerem uma incidência menor em doentes a fazer uma dose menor - 50 mg /dia, com ajustes baseados nos níveis plasmáticos de dasatinib.¹⁰

A hipertensão pulmonar arterial (PAH) é uma complicação menos frequente (<1% dos casos).¹⁰

4.3 NILOTINIB

O tratamento com nilotinib tem sido associado a uma incidência aumentada de eventos cardiovasculares.

Antecedentes de doença coronária, acidentes cerebrovasculares ou doença oclusiva arterial periférica representam fortes contraindicações para o uso de nilotinib em 1.^a linha, bem como história de pancreatite. Doentes com hipertensão, hipercolesterolemia e diabetes *mellitus* têm risco aumentado.² No uso em 2.^a linha em doentes com alto risco cardiovascular, pode ser considerada uma dose menor (300 mg bid).¹⁰ Doentes com diabetes *mellitus* tipo 2 controlada ou pré-diabetes podem receber nilotinib se for seguido um rigoroso controlo da glicémia. Em caso de ocorrência de doença arterial obstrutiva periférica o tratamento deve ser descontinuado permanentemente.^{5,10}

4.4 BOSUTINIB

Os distúrbios GI, como a diarreia transitória, constitui um dos ES mais comuns. É geralmente autolimitada e em alguns casos é manejável com interrupções e/ou reduções de dose e com tratamento de suporte. A elevação transitória das transaminases no início do tratamento é frequente.²

Em geral, o derrame pleural é uma complicação rara. Doentes que tiveram derrame pleural durante o tratamento com dasatinib, e posteriormente tratados com bosutinib, apresentaram alto risco de recorrência dessa complicação.¹⁰ Foi observada uma diminuição na taxa de filtração glomerular com a exposição prolongada ao bosutinib.¹⁰

4.5 PONATINIB

A principal toxicidade é o aumento da incidência de complicações cardiovasculares, que foi observada em ensaios clínicos com a dose

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DOS TKIS

	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib	Bosutinib	Ponatinib
Ano de aprovação pela EMA	2001	2006	2007	2013	2013
Cinases inibidas	<i>BCR::ABL</i> , PDGF, SCF, c-kit	<i>BCR::ABL</i> , Família de cinases SRC, c-kit, EPHA2, PDGFR β	<i>BCR::ABL</i> , c-kit, PDGFR, CSF-1R, DDR1	<i>BCR::ABL</i> , Família de cinases SRC, Actividade mínima contra c-kit ou PDGFR	<i>BCR::ABL</i> nativo/mutante, incluindo T315I, VEGFR, PDGFR, FGFR, Recetores EPH, Família de cinases SRC, KIT, RET, TIE2, FLT3
Indicação aprovada para uso na LMC (EMA e no SNS)	1.ª linha ou posterior	1.ª linha* ou posterior	1.ª linha ou posterior	1.ª linha* ou posterior	2.ª linha ou posterior (com resistência ou intolerância a dasatinib ou nilotinib e imatinib não é opção); Com mutação T315I
Biodisponibilidade oral absoluta	98%	14-34% (estudos em animais)	50-82%	23-64% (estudos em animais)	Não determinada
Tempo para concentração máxima (horas)	2-4	0,5- 6	3	4-6	6
Volume de distribuição (litros)	435	2505	273	6080	1223
Tempo de semivida (horas)	18	3-5	17	22,5	24
Penetração no SNC	0.5-2%	5-28%	0,23-1,5%	-50%	Não determinada
Metabolismo	Major: CYP3A4 Minor: CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, e CYP2C19	Major: CYP3A4	Major: CYP3A4	Major: CYP3A4	Major: CYP3A4 Minor: CYP2C8, CYP2D6, CYP3A5 esterases e/ou amidases
Modo de eliminação	~81% nas fezes, maioritariamente como metabolitos	~85% nas fezes, maioritariamente como metabolitos	~93% nas fezes, maioritariamente como o composto original	~91% nas fezes	~ 87% nas fezes
Dose recomendada	CP: 400-800 mg/dia AP/BP: 600-800 mg/dia	CP: 100 mg/dia AP/BP: 140 mg/dia Com ou sem alimentos	1.ª linha CP: 300 mg BID 2.ª linha CP/AP: 400 mg BID Sem alimentos	CP/AP/BP: 500-600 mg OD Com alimentos	CP/AP/BP: 45 mg OD Com alimentos
Ajuste de dose: Insuficiência hepática Insuficiência renal	Sim Sim	Não Não	Sim Não	Sim Não	Sim Não
Interações medicamentosas relevantes	Indutores CYP3A4, Inibidores CYP3A4, varfarina	Indutores CYP3A4, Inibidores CYP3A4, inibidores da bomba de prótons, anti-ácidos, antagonistas H2	Indutores CYP3A4, Inibidores CYP3A4, inibidores da bomba de prótons, antiarrítmicos	Indutores CYP3A4, Inibidores CYP3A4, inibidores da bomba de prótons	Indutores fortes CYP3A, Inibidores fortes do CYP3A

*Apenas o imatinib e nilotinib estão aprovados no SNS para uso em 1.ª linha
CP - fase crónica; AP - fase acelerada; BP - fase blástica; BID - duas vezes ao dia; OD - uma vez ao dia

aprovada de 45 mg/dia. Reduções da dose para 30 e 15 mg têm sido recomendadas assim que os doentes atingem uma resposta ótima.¹⁰ O controlo de outros fatores de risco cardiovascular como a hipertensão, dislipidemia, diabetes e cessação tabágica devem ser considerados para minimizar o risco de eventos arteriais oclusivos. O benefício da utilização profilática de ácido acetilsalicílico ou anticoagulantes não está bem definido. A hipertensão foi frequentemente observada, devendo ser tratada de forma eficaz para prevenir complicações potencialmente fatais.¹⁰ O risco de eventos oclusivos arteriais é maior com ponatinib, seguido de nilotinib, e menor com outros TKIs.

A necessidade de alterar o TKI usado em 1.ª linha ocorre por falta de resposta/resistência ou intolerância. No primeiro caso, a mudança é mandatória e deve ser acompanhada do estudo do perfil mutacional de *BCR::ABL1* (Tabela 3).² Em caso de intolerância ou complicações relacionadas com o tratamento, a decisão de mudar de tratamento depende das comorbilidades do doente, opções de tratamento de suporte e também do nível de resposta. Na ausência de mutações no domínio de cinase (KD) de *BCR::ABL1*, não existem recomendações específicas para o TKI 2G: todos os TKIs são efetivos e não há estudos comparativos entre eles. O critério de escolha é relacionado com o

doente, dependente da idade, comorbilidades e TKI utilizado previamente.² A definição de resposta aceitável para a 3.ª, 4.ª ou 5.ª linha de tratamento não pode ser formalizada. Não existem estudos comparativos e, sempre que possível, a escolha do TKI deve ser guiada pelo perfil de sensibilidade das mutações no domínio de cinase de *BCR::ABL1*. Uma resposta sub-ótima a 2 ou mais TKIs deve levar a considerar o transplante alogénico.²

4.6 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AOS TKIS
A resistência ao imatinib ocorre em 10-15% e a resistência a TKIs 2G ocorre em <10% dos doentes em tratamento de primeira linha.²

TABELA 3: INIBIDORES DA CINASE DE TIROSINA RECOMENDADOS NO CASO DE MUTAÇÕES *BCR::ABL1*

Inibidores de cinase de tirosina recomendados no caso de mutações <i>BCR::ABL1</i>	
T315I	Ponatinib
F317L/V/I/C, T315A	Nilotinib, bosutinib ^a ou ponatinib
V299L	Nilotinib ou ponatinib
Y253H, E255V/K, F359V/I/C	Dasatinib, bosutinib ^a ou ponatinib

^a Os dados sobre mutações associadas à resistência clínica *in vivo* do bosutinib são limitados.

Alguns dados *in vitro* sugerem que a mutação E255K e, em menor extensão, a mutação E255V, passam ser pouco sensíveis ao bosutinib

Cada TKI tem o seu próprio espectro de mutações sensíveis e não sensíveis e o tipo de mutação detetada pode direcionar a escolha do TKI para uso após falha das primeiras ou subsequentes linhas de tratamento. A identificação precoce e a monitorização quantitativa de subclones *BCR::ABL1* mutantes que apresentam resistência a TKIs são importantes para a gestão da terapêutica neste contexto.¹¹

A resistência pode ser causada por mutações no domínio da cinase de *BCR::ABL1*, codificando para uma proteína que é fracamente inibida pelos TKIs. Mecanismos de resistência independentes da cinase podem incluir: evolução clonal (aparecimento de ACA), ativação de vias de sinalização independentes de *BCR::ABL1*, eventos epigenéticos, alterações do microambiente tumoral e persistência de células estaminais leucémicas (LSCs).^{2,12}

4.7 TRANSPLANTE ALOGÉNICO

O transplante alogénico não é recomendado como 1.^a linha no tratamento dos doentes em fase crónica.⁵

Na primeira fase crónica (CP1), o transplante alogénico ainda tem lugar no pequeno número de doentes com doença resistente ou intolerante a múltiplos TKIs e para os doentes com recuperação inadequada da hematopoiese. Para um doente resistente a um TKI 2G, a probabilidade de obter uma resposta duradoura a um TKI 2G alternativo é baixa, devendo ser considerado tratamento com ponatinib ou agente experimental e equacionar transplante. A falência de resposta ao ponatinib após três meses de tratamento indica um doente com alto risco de progressão, estando indicado transplante precoce.

Um doente em fase acelerada deve ser tratado como um doente de alto risco, tornando-se elegível para transplante se a resposta não for ótima. Um doente que evolua para fase acelerada durante o tratamento deve ser imediatamente considerado para transplante alogénico.² Para doentes apresentando ou progredindo para fase blástica, devem retornar à fase crónica (CP2) e considerar o transplante o mais precocemente possível.²

5. REMISSÃO LIVRE DE TRATAMENTO (*TREATMENT FREE REMISSION* - TFR)

Uma proporção significativa de doentes atinge resposta molecular profunda (DMR), definida como níveis de *BCR::ABL1* de MR4 e MR4.5 na escala IS com o tratamento com TKIs.

A primeira prova de conceito prospetiva para a paragem do tratamento com TKI foi estudada no ensaio *Stop Imatinib 1* (STIM1), onde 38% dos doentes manteve remissão molecular após uma mediana de seguimento de 77 meses. O critério de elegibilidade para a paragem do tratamento foi MR4.5 mantida durante 2 anos antes da paragem.²

Mais de 80% das recorrências/recaídas ocorrem nos primeiros 6-8 meses após paragem do TKI, enfatizando a necessidade de monitorização frequente e seguimento estruturado durante este período. A paragem do TKI é um procedimento seguro em centros com acesso a técnicas de monitorização molecular adequadas e considerando uma seleção cuidadosa de doentes.

A perda de MMR é pouco frequente após 1 ano em TFR, embora a monitorização a longo termo seja recomendada, uma vez que o seguimento em todos os estudos é < 10 anos e não se conhece a cinética das recaídas tardias. Nas primeiras semanas ou meses após a descontinuação do TKI, foi relatada em 20 a 30% dos doentes uma síndrome polimialgia-like com dor musculoesquelética e/ou articular, que se deve provavelmente à inibição inadvertida de outros alvos (toxicidade *off-target*) do TKI. Na maioria dos casos, os sintomas são ligeiros e autolimitados, no entanto, alguns doentes podem necessitar de tratamento transitório com paracetamol, anti-inflamatórios não esteroides ou, em alguns casos, cursos curtos de corticosteroides orais.

Os requisitos recomendados pela ELN para a descontinuação do tratamento com TKI são:²

- Mandatórios:
 - LMC em primeira fase crónica
 - Doentes motivados e comunicação estruturada
 - Acesso a PCR quantitativo de alta quali-

dade, usando a Escala Internacional com rapidez na análise dos resultados

- Acordo do doente em monitorizar a reposta mais frequentemente (mensalmente nos primeiros 6 meses, a cada 2 meses entre o 6.^º e o 12.^º mês e a cada 3 meses a partir daí)
- Mínimos (suspensão permitida):
 - Em 1.^a linha ou 2.^a linha (apenas se a intolerância foi a única razão para mudança do TKI)
 - Transcritos *BCR::ABL1* e13a2 ou e14a2
 - Duração de tratamento com TKI > 5 anos (> 4 anos para os TKI 2G)
 - Duração de DMR (MR4 ou MR4.5) > 2 anos
 - Sem falência terapêutica prévia
- Ótimos (considerar suspensão):
 - Duração de tratamento com TKI > 5 anos
 - Duração de DMR > 3 anos se MR4
 - Duração de DMR > 2 anos se MR4.5

6. GESTÃO DE EFEITOS SECUNDÁRIOS

A educação do doente é central na gestão dos ES, uma vez que podem reconhecer e reportar sintomas precocemente, assim como efeitos adversos potencialmente graves.

Estratégias para gestão de efeitos adversos mais comuns dos TKIs na fase crónica da doença:¹³

- Toxicidade GI (Ex: náusea e vômito)
 - Tomar o medicamento com comida e/ou água de acordo com o RCM
 - Administração concomitante de antieméticos e antidiarreicos
- Toxicidade cutânea
 - Aplicação concomitante de corticoide e anti-histamínicos tópicos
 - Considerar reduções de dose e/ou interrupções
- Retenção de fluidos
 - Monitorização regular de sintomas
 - Administração concomitante de diuréticos
 - Tratamento de suporte
- Efusão pleural
 - Administração concomitante de diuréticos
 - Considerar reduções de dose e/ou interrupções

- Considerar curso curto de corticoide
- Toxicidade hematológica
 - Controlo regular do hemograma
 - Considerar reduções de dose e/ou interrupções
 - Administração concomitante de fatores de crescimento
- Anemia grau 3-4
 - Controlo regular da Vitamina B12, ferritina, folato, saturação do ferro e reticulócitos e correção de deficiências
 - Suporte transfusional se sintomático
- Elevação das enzimas hepáticas
 - Avaliação regular das enzimas hepáticas
 - Considerar reduções de dose e /ou interrupções

7. ADESÃO

A educação ao doente sobre a adesão ao tratamento e o controlo rigoroso da adesão do doente são essenciais para alcançar respostas ideais (a fraca adesão tem sido identificada como uma das razões para a ausência de resposta molecular).

Assim, estratégias que visam a gestão adequada dos ES e o agendamento de consultas de acompanhamento para rever os efeitos secundários podem ser úteis para melhorar a adesão do doente à terapêutica.⁵

A exposição a níveis elevados de TKIs pode ter um efeito relevante no desenvolvimento de ES, pelo que a monitorização sérica de alguns TKIs tem sido reportada por diversos

autores. A *International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology* (IATD-MCT) publicou recentemente um documento de consenso sobre a monitorização dos níveis séricos de imatinib.^{14,15}

VERA DOMINGOS

Farmacêutica, Especialista em Farmácia Hospitalar pela Ordem dos Farmacêuticos, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE

JOANA RUSSO

Farmacêutica, Especialista em Farmácia Hospitalar pela Ordem dos Farmacêuticos, Instituto Português de Oncologia de Lisboa Francisco Gentil EPE

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodgers GP, et al. The Bethesda handbook of clinical hematology. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
2. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020; 34(4): 966-84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
3. Amin H, Ahmed S. Characteristics of BCR-ABL gene variants in patients of chronic myeloid leukemia. *Open Med (Warsz)*. 2021; 16(1): 904-12. doi: 10.1515/med-2021-0309.
4. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020; 95(6): 691-709. doi: 10.1002/ajh.25792.
5. National comprehensive cancer network [Internet]. NCCN. [acesso 2022 Dec 9]. Disponível em: www.nccn.org/
6. Dipiro JT, et al. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach, 11th ed. McGraw-Hill Education/Medical; 2020.
7. ClinicalKey Chronic Myelogenous Leukemia - Clinical overview [monografia na Internet]. Clinicalkey.com. [acesso 2022 Dec 10]. Disponível em: www.clinicalkey.com
8. Osman AEG, Deininger MW. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev*. 2021; 49(100825): 100825. doi: 10.1016/j.blre.2021.100825.
9. Pophali PA, Patnaik MM. The role of new tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. *Cancer J*. 2016; 22(1): 40-50. doi: 10.1097/PP0.0000000000000165.
10. Garcia-Gutiérrez V, Hernández-Boluda JC. Tyrosine kinase inhibitors available for chronic myeloid leukemia: Efficacy and safety. *Front Oncol*. 2019; 9: 603. doi: 10.3389/fonc.2019.00603.
11. Soverini S, Abruzzese E, Bocchia M, Bonifacio M, Galimberti S, Gozzini A, et al. Next-generation sequencing for BCR-ABL1 kinase domain mutation testing in patients with chronic myeloid leukemia: a position paper. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1): 131. doi: 10.1186/s13045-019-0815-5.
12. Loscocco F, Visani G, Galimberti S, Curti A, Isidori A. BCR-ABL independent mechanisms of resistance in chronic myeloid leukemia. *Front Oncol*. 2019; 9: 939. doi: 10.3389/fonc.2019.00939.
13. Reff MJ, Shillingburg A, Shah B, Elder C, Prescott H, Kennerly-Shah J. Front-line use of tyrosine kinase inhibitors in chronic phase chronic myeloid leukemia: Practice considerations. *J Oncol Pharm Pract*. 2020; 26(1): 156-74. doi: 10.1177/1078155219864640.
14. Mueller-Schoell A, Groenland SL, Scherf-Clavel O, van Dyk M, Huisinga W, Michelet R, et al. Therapeutic drug monitoring of oral targeted antineoplastic drugs. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021; 77(4): 441-64. doi: 10.1007/s00228-020-03014-8.
15. Verougstraete N, Stove V, Verstraete AG, Stove CP. Therapeutic drug monitoring of tyrosine kinase inhibitors using dried blood microsamples. *Front Oncol*. 2022; 12: 821807. doi: 10.3389/fonc.2022.821807.

O PAPEL DOS FARMACÊUTICOS NA PRESTAÇÃO DE CUIDADOS EM SAÚDE MENTAL

INTRODUÇÃO

Em Portugal, à semelhança do que acontece globalmente, estamos a assistir a um processo de evolução disruptiva na prestação de cuidados em psiquiatria e saúde mental. Este processo visa democratizar e descentralizar o acesso a cuidados de saúde mental de qualidade, integrados e articulados na comunidade onde o doente e as famílias estão inseridas, contando com o apoio de todos os profissionais que têm um papel ativo no diagnóstico e tratamento desta população. As equipas comunitárias de saúde mental são o modelo descentralizado por excelência para este acompanhamento. De acordo com o Plano Nacional de Saúde Mental, devem ser reforçadas as equipas existentes e criadas novas equipas: cinco em 2023, dez em 2024 e cinco em 2025. No total, serão 40 equipas, espalhadas por todas as regiões do país, metade para adultos e metade para crianças. As equipas comunitárias de saúde mental são estruturas de saúde inseridas na comunidade. São responsáveis por acompanhar doentes com patologia mental, em regime de ambulatório, com uma intervenção integrada e multidisciplinar. Em Portugal, são habitualmente compostas por médicos, psicólogos, enfermeiros, assistentes operacionais e terapeutas ocupacionais.

O tratamento da doença mental compreende estratégias psicoterapêuticas, ocupacionais, sociais e psicofarmacológicas. Do ponto de vista farmacológico, salienta-se que foram comercializadas 400 milhões de doses diárias definidas de antidepressivos em Portugal em 2015, número que tem vindo a aumentar nos últimos anos.¹ Assim, a monitorização eficaz da adesão terapêutica, efeitos secundários, interações farmacológicas, vias de administração e posologia, tem uma importância crescente. Às dificuldades na gestão de cada caso clínico acresce o facto de muitas das doenças mentais terem um cariz de cronicidade, que obriga a um acompanhamento longitudinal dos doentes, bem como à necessidade de recorrer à polifarmácia para atingir resultados terapêuticos, no controlo da sintomatologia e na melhoria do funcionamento do doente.

Este trabalho pretende rever a literatura sobre o papel do farmacêutico na prestação de cuidados em colaboração com outros profissionais especializados em saúde mental, nos seus diversos contextos de atuação. Por fim, abordaremos as barreiras e oportunidades na integração do farmacêutico na prestação de cuidados de saúde à população com doença mental.

O PAPEL DO FARMACÊUTICO - NA COMUNIDADE

A farmácia comunitária é palco de várias intervenções com impacto social em Portugal. A título de exemplo, foi pioneira na distribuição de seringas, agulhas e preservativos para população seropositiva e com perturbação de dependência de múltiplas substâncias tóxicas, numa altura em que a infeção por VIH tinha taxas de mortalidade e estigma associados mais elevados.

Relativamente ao papel do farmacêutico na saúde mental, pretende-se destacar a intervenção do farmacêutico comunitário enquanto peça importante num sistema de prestação de cuidados de saúde mental integrado, descentralizado e multidisciplinar. Em primeiro lugar, os farmacêuticos comunitários podem: providenciar capacidades, conhecimentos e atitudes complementares, dentro de uma equipa, detetando e prevenindo problemas associados aos fármacos; auxiliar na utilização eficaz e segura dos fármacos; promover adesão ao plano terapêutico; e reforçar o papel de prevenção primária da saúde e estilos de vida saudáveis na comunidade. Apesar do acesso limitado a informação clínica, quando comparados com outros profissionais de saúde ou com farmacêuticos hospitalares, têm a vantagem de ser um ponto de contacto mais acessível e flexível a cuidados de saúde, sendo por vezes preferidos em detrimento do médico de família para pedidos de ajuda, em questões de saúde.² Estudos demonstram benefícios da existência de um farmacêutico comunitário ligado à saúde mental em localizações geográficas carenciadas de cuidados de psiquiatria. Nomeadamente na população sem-abrigo, a existência de um farmacêutico com uma ligação mais forte às questões de saúde mental permitiu melhorar a articulação com os cuidados de saúde primários, permitindo melhorar a prestação de cuidados entre esta população e os cuidados de saúde.³

Realça-se ainda o posicionamento privilegiado dos farmacêuticos comunitários para detetar precocemente perturbações depressivas⁴ e para poder fazer uma referenciação de especialidade mais ágil.⁵ Este canal de comunicação apresenta uma preponderância maior se estivermos perante um quadro com ideação e risco de suicídio. Apesar da ausência da confidencialidade que se consegue num gabinete médico, as equipas de farmácia comunitária poderão ter um papel importante na identificação desse risco devido ao ambiente seguro e

acessível nas farmácias, bem como à relação de proximidade que muitos utentes desenvolvem com as equipas farmacêuticas.⁶

Uma revisão da literatura demonstra a evidência que suporta o papel dos farmacêuticos na reconciliação terapêutica na população em pessoas com experiência de doença mental, de forma a otimizar o uso dos fármacos e reduzir o risco potencialmente inapropriado da toma de outros fármacos não prescritos.⁷

Para além do trabalho na comunidade, um estudo sueco desenvolvido pela equipa coordenada por Schmidt demonstrou que, a articulação direta mensal, através de reuniões multidisciplinares com farmacêuticos, enfermeiros e médicos, onde eram discutidos esquemas farmacológicos de utentes, melhorou o uso adequado de antidepressivos, ansiolíticos e hipnóticos, em simultâneo com a redução da utilização inadequada de antipsicóticos, antidepressivos e hipnóticos.^{8,9} Salienta-se que esta melhoria se manteve três anos após a intervenção.

Dentro dos psicofármacos, aqueles com maiores taxas de não adesão são os antidepressivos, seguidos de estabilizadores de humor.¹⁰ A não adesão aos antidepressivos diminui ao envelhecer e as principais razões reportadas de não adesão a todas as classes psicofarmacológicas são o esquecimento. No caso particular dos antidepressivos, as pessoas referem ter abandonado a medicação por se sentirem melhores ou, por outro lado, por acharem que o fármaco não era eficaz. Neste prisma, uma meta-análise mostrou o benefício na intervenção por parte dos farmacêuticos na adesão a estes fármacos. Pensa-se que este benefício será tanto maior quanto melhor for a articulação entre cuidados.¹¹

Existe um menor número de estudos que correlacionam o papel dos farmacêuticos na adesão aos antipsicóticos. Ainda assim, um estudo que avalia a intervenção promovida por farmácias, que envolvia a dispensa por dose unitária, sessões de educação e lembretes a doentes e prescritores, melhorou a adesão aos antipsicóticos nessa população.¹²

O PAPEL DO FARMACÊUTICO - NOS CUIDADOS HOSPITALARES

As intervenções de iniciativa dos farmacêuticos no contexto hospitalar parecem melhorar a segurança associada ao medicamento, reduzindo reações adversas medicamentosas, erros de prescrição e medicação, melhorando a adesão terapêutica e, em alguns casos, reduzindo

a duração e readmissões hospitalares,¹³ bem como os custos associados à hospitalização.¹⁴ Em linha com as funções na comunidade, as equipas de farmácia hospitalar poderão também ter um impacto positivo na colaboração multidisciplinar de prestação de cuidados aos doentes com doença mental. Destacamos em primeiro lugar a reconciliação terapêutica dos doentes à entrada de uma unidade de internamento de doentes agudos. É comum que o motivo de internamento de um doente com doença mental se deva à agudização de uma doença mental de evolução crónica. A esta somam-se outras comorbilidades que requerem frequentemente polimedicação, configurando um risco de interações fármaco-doença e interações medicamentosas. A colaboração dos serviços farmacêuticos clínicos no internamento agudo de psiquiatria associa-se a uma redução do número total de fármacos prescritos, incluindo antipsicóticos, por doente.¹⁵ A intervenção do farmacêutico hospitalar no internamento passa também por monitorizar laboratorialmente os efeitos terapêuticos. Foi realizado este ano, em Portugal, um estudo que mediu o impacto da intervenção do farmacêutico hospitalar numa unidade de internamento de doentes agudos em Psiquiatria. Este demonstrou que a reconciliação terapêutica neste contexto é possível e que pode ser útil para identificar erros farmacológicos e promover a segurança do doente, durante a transição de cuidados.¹⁶ Diversos estudos demonstraram que as múltiplas intervenções da farmácia hospitalar reduziram os custos financeiros alocados às unidades de internamento de psiquiatria.¹⁷ Estima-se que esta redução de custos possa ser potenciada, a longo prazo, pela melhoria nos *outcomes* em saúde da população que, aquando do internamento, tem a oportunidade de uma intervenção personalizada.

Para além da reconciliação terapêutica no momento de entrada, salienta-se ainda a relevância da integração de um farmacêutico hospitalar na equipa de um hospital psiquiátrico. Destacamos os resultados da aplicação de um modelo (Eichberger-model) na Alemanha. O hospital onde decorreu o estudo era composto por sete enfermarias, um hospital de dia e três equipas comunitárias. O farmacêutico designado participou quinzenalmente nas visitas médicas em internamento, visitou as equipas comunitárias e o hospital de dia. Esta integração previa um trabalho presencial, mas também com recurso a meios digitais e telefónicos. O farmacêutico foi responsável por rever a medicação, confirmar interações medicamentosas e auxiliar no aconselhamento aos doentes. O estudo demonstra que a maioria dos médicos recorreu à experiência do farmacêutico clínico

e a taxa de implementação de recomendações foi superior a 95%. Destaca-se ainda que a maioria dos pedidos de intervenção ocorreu em casos clínicos de gestão mais complexa, com várias comorbilidades e necessidade de cumprir esquemas terapêuticos com recurso à polifarmácia.¹⁸

O PAPEL DO FARMACÊUTICO - NAS EQUIPAS COMUNITÁRIAS DE SAÚDE MENTAL

À semelhança do exemplo do modelo Eichberger acima descrito, existem alguns estudos que visam perceber o impacto de um farmacêutico como membro integrante das equipas comunitárias de saúde mental.

No âmbito de um programa de pós-graduação, um farmacêutico foi integrado numa equipa de tratamento comunitário assertivo numa zona rural dos Estados Unidos da América. Colaborava em diversas tarefas da equipa para providenciar uma Gestão Abrangente de Medicação, um modelo de intervenção que compreendia a avaliação de indicação, efetividade, segurança e adesão de todos os fármacos e suplementos nutricionais de cada utente. Esta intervenção mostrou mais-valias na coordenação e integração de um farmacêutico num modelo de equipa comunitário que acompanha os doentes com doença mental grave. Conseguiu diminuir a carga laboral de cada membro da equipa, proporcionou maior eficiência na tomada de decisão clínica e na capacidade de ajudar um número adicional de doentes em que se identificaram problemas associados à terapêutica farmacológica.¹⁹ O sucesso do programa de pós-graduação permitiu a contratação efetiva de três farmacêuticos para a equipa de tratamento comunitário assertivo onde foi realizado o estudo.

Na Austrália, num ambiente urbano, foi também testada a presença de dois farmacêuticos a trabalhar numa equipa comunitária de saúde mental. Realizaram a revisão da terapêutica prescrita por psiquiatras da equipa e acederam a registos de dispensa das farmácias, interligando ambas as informações e bases de dados outrora separadas e incontactáveis. Para além disso, realizaram *workshops* sobre farmacologia dirigidos a profissionais e doentes, com *feedback* bastante positivo destas iniciativas. Os farmacêuticos eram vistos como fontes de informação independentes, pelo que potenciavam a confiança dos doentes e entre pares.²⁰

CONCLUSÕES E PERSPETIVAS FUTURAS

Um modelo de cuidados de saúde centrado no doente tem por base a criação de uma relação de parceria entre doentes, famílias e os profissionais de saúde envolvidos, de forma a

melhor avaliar as necessidades, valores e preferências dos doentes, mais adaptados ao seu contexto. Nas doenças mentais, o contexto social e psicológico é altamente relevante e existe um forte movimento para capacitar os doentes e famílias nas suas decisões de saúde.²¹ Enquanto profissionais de saúde, os farmacêuticos têm potencial para integrar este modelo de prestação de cuidados. Elencamos de seguida algumas das barreiras existentes a esta integração, bem como as oportunidades associadas.

BARREIRAS

Existem algumas barreiras que podem atrasar a integração dos farmacêuticos nos diferentes contextos em psiquiatria. Em primeiro lugar, a cultura organizacional onde se vão inserir.² Tendo em consideração que é uma classe profissional em evolução, com funções com cada vez maior integração clínica, os serviços de saúde necessitarão de se adaptar para melhor beneficiar da capacitação técnico-científica dos farmacêuticos.

Os fatores que estão associados a uma boa colaboração entre estas classes profissionais são a perceção da utilidade da colaboração, conhecimento e confiança mútua, definição clara de papéis, clareza na hierarquia organizacional.²² O estigma para a doença mental, presente do ponto de vista institucional em diversos profissionais de saúde, poderá constituir uma barreira à prestação de cuidados. As intervenções anti-estigma mais eficazes compreendem técnicas de exposição e contacto direto com pessoas com doença mental, pelo que esta barreira poderá ser progressivamente ultrapassada com o contacto direto com os doentes.²

Do ponto de vista técnico, são ainda barreiras para esta integração: a dificuldade legal no acesso a registos de saúde eletrónicos; a inexistência de meios alternativos de comunicação que fomentem esta articulação; e a distância que medeia o binómio hospital central e farmácias comunitárias, principalmente em meios rurais. As equipas comunitárias podem ter um papel na mediação da comunicação entre estruturas.

OPORTUNIDADES

O investimento e foco recente na saúde mental cria oportunidade para a diferenciação técnico-científica dirigida à psicofarmacologia e gestão da medicação em pessoas com doença mental. Salientamos que essa capacitação permitirá: auxiliar uma adequada reconciliação terapêutica; potenciar as ligações entre hospital e cuidadores; adquirir técnicas específicas para aumentar a adesão terapêutica, que é uma das maiores dificuldades sentidas pelos profissionais de saúde mental e que está na base da descompensação aguda e necessida-

de de internamento; melhorar o processo de aprendizagem contínua e bidirecional entre médicos e farmacêuticos, visando uma prescrição e monitorização da terapêutica cada vez mais personalizada e centrada no doente. A evidência preliminar dessa envolvimento parece ser promissora.

Nos vários estudos citados, há sugestões que poderão ser aprimoradas no futuro. A criação de modelos de serviço com a participação de vários grupos profissionais, seja presencialmente, por via digital ou telefone, ou por visitas domiciliárias conjuntas. Tal pode ser conseguido a partir da iniciativa das farmácias hospitalares ou comunitárias. Por um lado, a inclusão das farmácias comunitárias poderá ter a vantagem de conhecerem o contexto onde as equipas comunitárias se inserem. Por outro, a farmácia hospitalar está diretamente envolvida nos cuidados prestados aos doentes em unidades de internamento hospitalar ou serviço

de urgência e poderá utilizar os canais de comunicação existentes entre hospital e equipa comunitária de saúde mental para acrescentar valor em saúde neste contexto. Assim, existe uma enorme margem futura para que sejam realizados estudos com metodologias robustas que avaliem as várias formas de colaboração entre profissionais e serviços, seja na gestão abrangente da medicação, participação em equipas multidisciplinares, potenciação de adesão à terapêutica (antidepressiva, ansiolítica, antipsicótica e estabilizadora de humor), monitorização de parâmetros de saúde, (como por exemplo, rastreios de fatores de risco cardiovasculares), formação científica entre pares, psicoeducação para a doença e tratamento, redução do estigma para a doença mental, entre outras. Paralelamente, será importante rever o quadro ético-legal que dê segurança à comunicação entre instituições para tornar sustentável qualquer intervenção.

DIOGO FRANCISCO RODRIGUES
Interno da Formação Específica de Psiquiatria
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

BEATRIZ TEIXEIRA PINTO
Farmacêutica Hospitalar
Diretora Técnica - Serviços Farmacêuticos
CUF Cascais

ANA SOFIA SEQUEIRA
Assistente Hospitalar de Psiquiatria
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

RITA OLIVEIRA*
Farmacêutica Hospitalar
Diretora Técnica - Serviços Farmacêuticos
CUF Tejo
Coordenadora Técnica - Serviços Farmacêuticos
CUF Cascais, CUF Sintra e CUF Almada

JOAQUIM GAGO*
Professor Assistente da NOVA Medical School
Assistente Graduado de Psiquiatria Sênior
Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental

*Revisores

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodrigues Estrela MI. As políticas de saúde mental e o consumo de psicofármacos. Dissertação no âmbito do Mestrado de Gestão e Economia da Saúde, Faculdade de Economia da Universidade de Coimbra, 2019.
- Rubio-Valera M, Chen T, O'Reilly C. New Roles for Pharmacists in Community Mental Health Care: A Narrative Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Oct 21; 11(10): 10967–90. doi: 10.3390/ijerph111010967.
- Wang I, Dopheide JA, Gregerson P. Role of a Psychiatric Pharmacist in a Los Angeles "Skid-Row" safety-net clinic. *J Urban Health*. 2011 Ago 22; 88(4): 718–23. doi: 10.1007/s11524-011-9573-6.
- Hickie IB, Davenport TA, Ricci CS. Screening for depression in general practice and related medical settings. *Med J Aust*. 2002 Oct 7; 177(S7): S111–6. doi: 10.5694/j1326-53772002.tb04869.x.
- Finley PR, Rens HR, Pont JT, Gess SL, Louie C, Bull SA, et al. Impact of a collaborative pharmacy practice model on the treatment of depression in primary care. *Am J Health Syst Pharm*. 2002 Ago 15; 59(16): 1518–26. doi: 10.1093/ajhp/59.16.1518.
- Gorton HC, Littlewood D, Lotfollah C, Spreadbury M, Wong KL, Gooding P, et al. Current and potential contributions of community pharmacy teams to self-harm and suicide prevention: A qualitative interview study. *PLoS One*. 2019 Set 9; 14(9): e0222132. doi: 10.1371/journal.pone.0222132.
- Bell S, McLachlan AJ, Aslani P, Whitehead P, Chen TF. Community pharmacy services to optimise the use of medications for mental illness: a systematic review. *Aust New Zealand Health Policy*. 2005 Dez 7; 2(1): 29. doi: 10.1186/1743-8462-2-29.
- Schmidt I, B. Claesson C, Westerholm B, Nilsson LG, Svarstad BL. The Impact of Regular Multidisciplinary Team Interventions on Psychotropic Prescribing in Swedish Nursing Homes. *J Am Geriatr Soc*. 1998 Jan; 46(1): 77–82. doi: 10.1111/j.1532-5415.1998.tb01017.x.
- Claesson CB, Schmidt IK. Drug Use in Swedish Nursing Homes. *Clin Drug Investig*. 1998; 16(6): 441–52. doi: 10.2165/00044011-199816060-00004.
- Bulloch AGM, Patten SB. Non-adherence with psychotropic medications in the general population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2010 Jan 4; 45(1): 47–56. doi: 10.1007/s00127-009-0041-5.
- Rubio-Valera M, Serrano-Blanco A, Magdalena-Belío J, Fernández A, García-Campayo J, March Pujol M, et al. Effectiveness of Pharmacist Care in the Improvement of Adherence to Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother*. 2011 Jan; 45(1): 39–48. doi: 10.1345/aph.1P429.
- Valenstein M, Kavanagh J, Lee T, Reilly P, Dalack GW, Grabowski J, et al. Using A Pharmacy-Based Intervention To Improve Antipsychotic Adherence Among Patients With Serious Mental Illness. *Schizophr Bull*. 2011 Jul 1; 37(4): 727–36. doi: 10.1093/schbul/sbp121.
- Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien J, Anne E. Effectiveness of pharmacist-led medication reconciliation programmes on clinical outcomes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb 23; 6(2): e010003. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010003.
- Gallagher J, McCarthy S, Byrne S. Economic evaluations of clinical pharmacist interventions on hospital inpatients: a systematic review of recent literature. *Int J Clin Pharm*. 2014 Dez 14; 36(6): 1101–14. doi: 10.1007/s11096-014-0008-9.
- Saklad SR, Ereshefsky L, Jann MW, Crismon ML. Clinical Pharmacists' Impact on Prescribing in an Acute Adult Psychiatric Facility. *Drug Intell Clin Pharm*. 1984 Jul 30; 18(7–8): 632–4. doi: 10.1177/106002808401800718.
- Oliveira J, Costa e Silva T, C. Cabral A, Lavrador M, F. Almeida F, Macedo A, et al. Pharmacist-led medication reconciliation on admission to an acute psychiatric hospital unit. *Pharm Pract (Granada)*. 2022 Abr-Jun; 20(2): 2650. doi: 10.18549/PharmPract.2022.2.2650.
- Gunterus A, Lopchuk S, Dunn C, Floyd R, Normandin B. Quantitative and economic analysis of clinical pharmacist interventions during rounds in an acute care psychiatric hospital. *Ment Health Clin*. 2016 Ago 31; 6(5): 242–247. doi: 10.9740/mhc.2016.09.242.
- Hahn M, Ritter C, Roll SC. Validation of pharmacist-physician collaboration in psychiatry: the Eichberger-model. *Int J Clin Pharm*. 2018 Oct 23; 40(5): 1001–4. doi: 10.1007/s11096-018-0664-2.
- Ng S, Jones RB, Schwartzwald L, Murugappan M, Pittenger A, Edwards K, et al. Innovative Partnership Between a Rural Mental Health Center and Community Pharmacy: Integration of a Mental Health Pharmacist. *Innov Pharm*. 2019 Ago 31; 10(2): 10.24926/iip.v10i21377. doi: 10.24926/iip.v10i21377.
- Crespo-Gonzalez C, Dineen-Griffin S, Rae J, Hill RA. A qualitative exploration of mental health services provided in community pharmacies. *PLoS One*. 2022 Mai 12; 17(5): e0268259. doi: 10.1371/journal.pone.0268259.
- Basset T, Faulkner A, Repper J, Stamou E. Lived Experience Leading The Way-Together © 1 Lived Experience Leading The Way-Together © 2 Lived Experience Leading The Way Peer Support in Mental Health.
- Javelot H, Gitayh Falcao Faria C, Vandenbergh F, Dizet S, Langrée B, le Maout M, et al. Clinical Pharmacy in Psychiatry: Towards Promoting Clinical Expertise in Psychopharmacology. *Pharmacy (Basel)*. 2021 Aug 21; 9(3): 146. doi: 10.3390/pharmacy9030146.

FICHA TÉCNICA

Publicação trimestral de distribuição gratuita da Ordem dos Farmacêuticos. Diretor: Helder Mota Filipe. Conselho Editorial: Aurora Simón (editora); Ana Cabral; Ana Paula Mendes; Francisco Batel Marques; Joana Amaral; João Gonçalves; J.A. Aranda da Silva; Manuel Morgado; Mara Guerreiro; M.ª Eugénia Araújo Pereira; Rita Oliveira; Rute Varela e Teresa Soares. Os artigos assinados são da responsabilidade dos respetivos autores.
Morada: Rua da Sociedade Farmacêutica n.º 18 – 1169–075 Lisboa – WWW.ORDEMARMACEUTICOS.PT. ISSN: 2184–9072