U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Maria Clara Gonçalves Lopes

M

2021-2022

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Maria Clara Gonçalves Lopes

Centro Hospitalar Trás-Os-Montes e Alto Douro, E.P.E. - Vila Real

janeiro a fevereiro de 2021

Farmácia Serpa Pinto

março de 2021 a julho de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professor Doutor Paulo Alexandre Lourenço Lobão

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Joana Quevedo

Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Almerinda Alves

setembro de 2022

Declaração de Integridade

Declaro que o presente relatório é de minha autoria, não foi total nem parcialmente utilizado previamente noutro curso ou unidade curricular, desta ou de outra instituição, e que a informação o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referenciação. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 8 de setembro de 2022

Maria Clara Gonçalves Lopes

Agradecimentos

E assim chega ao fim esta caminhada. Foram muitas as emoções no passar de 5 anos mas é maior ainda a certeza de que foi o caminho certo. A FFUP foi a minha casa e acolheu-me de uma forma que eu nunca pensei poder sentir e por isso, não posso deixar de agradecer a todos aqueles que, muito ou pouco, cedo ou tarde, se cruzaram comigo.

A todo o pessoal docente e não docente da faculdade, em especial ao meu orientador, professor Paulo Lobão, que teve a disponibilidade e prontidão de me acompanhar nesta reta final e a comissão de estágios por tornar a nossa integração na realidade farmacêutica possível.

À equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital de Vila Real, em especial à Drª Almerinda Alves por me terem acolhido tão bem na minha passagem.

A todos os farmacêuticos e técnicos de farmácia da Farmácia Serpa Pinto por me terem integrado na equipa e me ensinarem diariamente como fazer a diferença na comunidade.

Aos meus pais por tornarem esta experiência possível e terem sempre acreditado que eu sabia o que estava fazer.

Aos meus irmãos que me fizeram sempre sentir uma parte essencial e presente na vida deles.

Ao Nuno, que foi o meu maior apoio ao longo de todos estes anos, cresceu comigo e me fez ver que a vida é melhor com companhia.

À minha avó por querer sempre o meu conforto e confiar nas minhas capacidades farmacêuticas.

E por fim, não só às minhas amigas do coração que fizeram desta jornada um desafio conjunto e tornaram cada dia na faculdade melhor, mas também a todos que me viram crescer de longe mas sempre mostrando o seu orgulho.

Foi um prazer.

Resumo

A unidade curricular de estágio no Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas foi parte essencial para a efetivação de conhecimentos adquiridos nas restantes unidades e para a introdução dos estudantes na vida profissional e integração posterior no mercado de trabalho.

Assim, este relatório está dividido em duas partes.

A primeira, dividida em secções A, farmácia comunitária e secção B, farmácia hospitalar, visa representar as atividades diárias realizadas nos respetivos locais e ainda, contendo 3 atividades cada, mostrar o papel do conhecimento cientifico e pesquisa eficiente do farmacêutico no dia-a-dia.

A parte II é constituída por dois projetos de pesquisa mais intensa e pormenorizada, cuja relevância foi surgindo ao longo do contacto com os utentes no contexto de farmácia comunitário.

O tema inicial refere-se a fármacos cuja procura tem sido desmedida, os agonistas GLP-1, principalmente para efeitos de perda de peso, sendo fármacos relativamente mais recentes e vista o grande numero dispensas, foi este o tema escolhido para a realização de uma formação interna à equipa da Farmácia Serpa Pinto.

O tema seguinte, o uso das estatinas e a miopatia, surgiu da recorrência destas queixas por utentes aquando da dispensa destes medicamentos, no qual procurei perceber os seus mecanismos e recorrência na população.

Índice Geral

Declaração de Integridade ii
Agradecimentos iii
Resumo iv
Índice de Tabelas vii
Índice Anexo viii
Índice de figuras ix
Abreviaturas x
Parte 1 1
Contextualização do estágio curricular 1
Cronograma de atividades 2
Atividade 1 4
Atividade 2 6
Atividade 3 8
Secção B- Farmácia Hospitalar 10
Contextualização do estágio curricular 10
Cronograma de atividades 11
Atividade 1 13
Atividade 2 15
Atividade 3 17
PARTE 2 19
Tema 1: Agonistas GLP-1 e a sua procura na perda de peso 19
1.1. Diabetes 19
1.2. Anti-diabéticos 20
1.2.1. Agonistas GLP-1 21
1.2.1.1. Efeitos adversos 24
1.2.2.2. Perda de peso nos agonistas GLP-1 25
1.3. Conclusão 28
Tema 2 – O uso das estatinas e a mialgia 29
2.1 O colesterol como lípido fundamental e as lipoproteínas nele envolvidas 29
2.2 Fármacos: Estatinas 31
2.3 Efeitos adversos 33
2.3.1 Hepatotoxicidade 33
2.3.2 Miopatia 34
2.4. Conclusão 38
Bibliografia 39

Anexos 47

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma de atividades……...2
Tabela 2- Composição do pedido de manipulado……..6
Tabela 3- Cronograma de atividades desenvolvidas no CHTMAD…….11
Tabela 4- Medicamentos LASA usados predominantemente no tratamento do cancro……...16
Tabela 5- Valores colesterol inapropriados……..30
Tabela 6- Estatinas e a sua potência tendo em conta as diferentes doses……...32

Índice de Anexos

Anexo I- A Consulta Farmacêutica e a Telefarmácia 46
Anexo II- Agonistas GLP-1..... 52

Índice de figuras

Figura 1 - Massa de células β como um marcador do efeito incretina no controlo dos níveis glicémicos…….21
Figura 2- Resultados dos STEP em percentagem de perda de peso……26

Abreviaturas

AG – Ácidos Gordos
ANF – Associação Nacional de Farmácias
ATP – Adenosina Trifosfato
AgRP - Peptido Relacionado ao Agouti
ADP – Adenosina Difosfato
CETP - *Cholesteryl Ester Transfer Protein*
CHTMAD - Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro
COVID-19 – Coronavirus 2019
CK – *Creatina Kinase*
CoQ10 – Coenzima Q10
DGS- Direção Geral de Saúde
DCI – Denominação Comum Internacional
DPP-IV - Dipeptidil Peptidase 4
DM1- Diabetes Mellitus 1
DM2 - Diabetes Mellitus 2
EM – Estado Membro
EUA – Estados Unidos da America
EMA – *European Medicines Agency*
FSP – Farmácia Serpa Pinto
FIFO – *First In First Out*
FDA – *Food And Drug Administration*
FH - Farmácia Hospitalar
FLU - Fluvastatina
GLP-1- *Glucagon-like Peptide 1*
GIP - *Gastric Inhibitory Polypeptid*
GABA- Ácido Gama- Aminobutírico
GHAF – Gestão Hospitalar Armazém e Farmácia
HF - Hipercolesterolemia Familiar
HMG-CoA - *3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*
HbA1C- Hemoglobina Glicada
HDL - lipoproteínas de alta densidade
IL-8 – Interleucina 8
IgG4 – Imunoglobina G4
IMC – Índice de Massa Corporal

IMNM - Miopatia Necrotizante Imuno-Mediada

LDL - lipoproteínas de densidade baixa

LPL - lipoproteína lípase

LASA - *Look-alike Sound-alike*

LDLR – *Low-Density Lipoprotein Receptor*

LCAT - *Lecithin–Cholesterol Acyltransferase*

MNSRS- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSHα - *α-Melanocyte-stimulating Hormone*

MICF- Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

mRNA – *Messenger Ribonucleic Acid*

NYP – Neuropeptido Y

POMC – Pro-Opiomelanocortina

PIT- Pitavastatina

PRA- Pravastatina

PLO- *Pluronic Lecithin Organogel*

RYR – Recetores da Rianodina

RCM – Resumo das Características do Medicamento

ROS- Rosuvastatina

SF – Serviços Farmacêuticos

SIN- Sinvastatina

TSDT- Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutico

TNFα - *Tumor Necrosis Factor Alpha*

UCPC - Unidade Central de Preparação de Citotóxicos

VLDL - *Very Low-Density Lipoproteins*

Parte 1: Secção A- Farmácia Comunitária

Contextualização do estágio curricular

A Farmácia Serpa Pinto localiza-se na Rua Serpa Pinto, no concelho do Porto e freguesia de Paranhos, que conta, segundo os censos de 2021, com 45 890 habitantes. Assim, encontra-se numa zona privilegiada fundamentalmente habitacional, e observa uma afluência maioritária de clientes habituais que estão fidelizados à mesma através do cartão FSP, com o qual conseguem acumular saldo e desta forma manterem-se fiéis a esta farmácia. No entanto, devido a se localizar numa rua com vários estabelecimentos comerciais, conta também com a visita diária de muitos clientes ocasionais. O facto de este espaço ter um horário de funcionamento alargado, de segunda-feira a domingo, incluindo feriados, das 9h às 00h, é um dos grandes fatores para o elevado número de clientes fidelizados e da constante afluência à farmácia.

O estágio descrito neste relatório foi realizado entre os dias 2 de março e 8 de julho do ano de 2022 e orientado pela Dra. Joana Quevedo. A direção técnica é assegurada pela Dr. Ana Quevedo que conta com uma equipa de 10 profissionais dos quais 2 Técnicos de Farmácia e 8 Farmacêuticos, ratio que me proporcionou um contacto diversificado com vários futuros colegas de profissão, cada um com a sua área de intervenção mais específica.

Apesar da pequena área disponível de *back office*, toda a organização é otimizada pela presença de um CARDEX, que permite a organização de excedentes e produtos de maior volume, de forma a que os profissionais não necessitem de fazer deslocações constantes ao armazém e, assim, diminuir o tempo de espera dos utentes em cada atendimento, aumentando a sua satisfação.

Para além da dispensa de medicamentos e aconselhamento ao balcão, a farmácia dispõe de serviços como a medição da pressão arterial, de forma gratuita, a medição de parâmetros bioquímicos como a glicemia, colesterol total e triglicerídeos e administração de injetáveis, a baixo custo, que são uma mais valia para a população alvo deste espaço de saúde, envelhecida e muitas vezes com baixos rendimentos. Uma das vertentes que mais dá realce a esta farmácia é a existência de um laboratório de manipulados. Para este serviço chegam pedidos não só particulares, diretamente dos utentes, como também via email ou telefone de outras farmácias, de vários distritos da zona Norte, as quais não dispõem desta modalidade e se apresentam com clientes que necessitam desta prestação de serviço. Desta forma, com uma média de 15 manipulados diários, o laboratório funciona de segunda a sexta-feira das 9h às 13h e das 14h as 17h.

Cronograma de atividades

Tabela 1- Cronograma de atividades

	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento e gestão de stock					
Controlo de prazos de validade					
Fecho dos lotes de receitas mensal					
Observação de atendimentos					
Atendimento e dispensa de produtos farmacêuticos					
Laboratório de manipulados					
Medição de parâmetros bioquímicos					
Apresentação de formação à equipa					

Efetivamente, a receção e conferência de encomendas é a atividade pela qual a maioria dos estagiários iniciam o contacto com o exercício da profissão em farmácia comunitária. Apesar de mais indiferenciado e com a menor necessidade de conhecimento científico, foi a partir desta tarefa, realizada desde o início do estágio, mas também posteriormente de forma rotineira, que comecei a sistematizar muito conhecimento adquirido ao longo de várias unidades curriculares. Ao rececionar encomendas fiz um constante esforço para relembrar usos terapêuticos de substâncias ativas já faladas e quando com insucesso, devido a funcionalidades do Sifarma 2000, conseguia obter rapidamente essa informação. Tanto esta atividade, como o armazenamento em *back office* e armazém tiveram um papel fulcral em algo com que não temos contacto ao longo do curso, a associação das substâncias ativas aos nomes comerciais, que em farmácia comunitária se torna importantíssimo pela quantidade de utentes que pedem o medicamento por esta designação.

Na FSP, como já mencionado anteriormente, existem vários pontos de armazenamento. No *back office*, para além das gavetas, existe também o sistema CARDEX. Desta forma, já que o último contém excedentes das primeiras, medicamentos com pouca relevância, a qual não justifica a existência de espaço nas gavetas para o mesmo e produtos com maiores dimensões como é o exemplo de leites em fórmula infantis e dermocosméticos, é uma tarefa de grande importância para a realização de atendimentos sem grandes compassos de espera para o utente que estes estejam organizados de forma correta. Assim, foi uma tarefa muito relevante ao longo destes 4 meses de estágio a organização destes, tanto de forma a que o sistema de gavetas esteja o mais completo possível como estar implementada a regra de *first in*

first out (FIFO), que contempla a saída de produtos com data de fim de validade mais cedo em relação a outros evitando assim a necessidade de pedido de devoluções aos fornecedores ou mesmo a inutilização do produto, que representa desperdício económico e material.

Com o lugar de maior destaque encontra-se a realização de atendimentos ao público, tarefa que mais aguardava poder realizar já que é, sem dúvida, um papel de destaque e visibilidade do farmacêutico, onde nos podemos tornar fatores diferenciadores da qualidade de vida de quem na farmácia pede aconselhamento.
Comecei por, ao longo do primeiro mês, observar o máximo de atendimentos possíveis não só para perceber o funcionamento do programa em uso, neste caso o novo Módulo de atendimento do Sifarma, e ter contacto com inúmeros pedidos de aconselhamento, mas também para entender a linguagem corporal e verbal adequada nas mais diferentes situações que podem ocorrer, já que a farmácia de oficina, trata-se de um serviço de atendimento ao público e esta é uma competência fundamental a adquirir para o bom exercício destas funções.

Estando apta, comecei a realizar atendimentos com supervisão, que ao longo do tempo foi cada vez menos necessária. Pude por em prática aquilo que observei e desenvolver capacidades de comunicação que se adaptam à minha forma de me relacionar com pessoas, sempre tendo em conta o bom funcionamento da farmácia e satisfação do cliente. Neste período, consegui ter contacto com as diferentes formas em vigor de dispensa de receitas, tanto eletrónicas como manuais, em que as últimas carecem da seleção de plano e armazenamento na farmácia ao contrário das primeiras, sendo uma preocupação acrescida na dispensa das mesmas. Destaco ainda a importância do apoio da equipa da FSP na ajuda ao aconselhamento, já que muitas vezes, como estagiária, não tinha a perceção da grande variedade de produtos existentes para situações com ligeiras nuances de outras, tanto em MNSRS como na área de cosméticos e, desta forma, foi-me possibilitada a recomendação de produtos a utentes com mais confiança.

Já no laboratório de manipulados, tive oportunidade de consolidar a execução de conhecimentos adquiridos na área da tecnologia farmacêutica. De forma mais rotineira, preparei cápsulas de minoxidil, o manipulado com mais procura na farmácia, mas também diferentes formas farmacêuticas com diversas substâncias ativas como óvulos, xaropes e cremes. Apesar de o contacto ter ocorrido maioritariamente nos meses de março e junho, sempre que era pedido à farmácia um medicamento menos comum, os farmacêuticos tinham o cuidado de me explicar detalhadamente todo o processo e encorajavam à minha execução dos mesmos, supervisionada.

Atividade 1
Desparasitante canino interno e externo

Contextualização:

Durante um atendimento realizado, o utente solicitou um medicamento de uso veterinário capaz de realizar a desparasitação simultaneamente interna e externa, sendo que tinha a intenção de tratar um cão de rua e as opções de desparasitação externa existentes na farmácia como pipetas ou sprays não se adequavam à situação já que o animal em questão sendo vadio não deixaria que o utente se aproximasse.
Após perceber que não havia nenhum medicamento em stock na farmácia com as características acima mencionadas foi necessária uma pesquisa para averiguar a existência de opções neste sentido e quais as mais eficazes e que fossem ao encontro das preocupações dos utentes.

Desenvolvimento/Intervenção:

O Nexgard Spectra é um medicamente de uso veterinário comercializado em Portugal, disponível em várias dosagens a utilizar conforme o peso do animal em questão, que consiste numa associação de Afoxolaner e Milbemicina Oxima[1].

O Afoxolaner é um fármaco acaricida e inseticida do grupo das izoxazolinas, uma classe relativamente recente com resultados promissores no combate simultâneo a pulgas e carraças, que se mostrou eficaz e seguro em ensaios e por isso uma opção viável e de importância para o tratamento destes ectoparasitas nos caninos. Esta molécula liga-se aos canais do GABA dependentes do cloro, funcionando como antagonista e deste modo impede o fluxo deste ião, levando à hiperexcitação e morte. Apesar de partilhar o mesmo alvo com outro fármaco amplamente usado para o mesmo propósito, a Ivermectina, o Afoxonaler liga-se a um local ativo distinto, justificando assim as diferenças entre ambos. [1,2]

Já a Milbemicina Oxima, é um antiparasitário que atua em endoparasitas. Este fármaco, ao pertencer ao grupo das lactonas macrocíclicas, interfere a nível da neurotransmissão do glutamato, aumentando a sua ligação e consequentemente o fluxo de cloro, o que levará a uma hiperpolarização e morte do parasita em questão[1].

Assim, estudou-se a segurança da combinação dos dois fármacos acima mencionados, surgindo resultados positivos na sua administração, mostrando-se segura até uma administração 10 vezes maior do que a dose terapêutica em cães entre as 8 e 24 semanas de idade[3].

Nexgrad Spectra mostrou-se assim um medicamento eficaz e de grande espectro, tendo eficácia em pulgas, carraças e espécies como *Dirofilaria immitis*,

Thelazia callipaeda, nemátodos gastrintestinais como *Toxocara canis*, *Toxascaris leonina, Ancylostoma caninum*, *Ancylostoma brasiliense*, *Ancylostoma ceylanicum* e *Trichuris vulpis*, no tratamento de demodicose provocada *Demodex canis*, *Sarcoptes scabiei* (sarna) *Dirofilaria immitis* (dirofilariose), *Angiostrongylus vasorum* e *Thelazia callipaeda*, fornecendo ao animal proteção na média de 30 dias contra estas espécies com a toma de apenas um comprimido mastigável.[1]

Conclusão

Considerei este medicamento uma opção interessante não só para situações semelhantes à descrita, já que é um problema frequente, mas também em casos de animais domésticos pois facilita a administração de desparasitantes, contribuindo assim para a adesão da terapêutica, conforto do dono e consequente benefício para a saúde pública já que muitos destes parasitas podem também infestar humanos, sendo uma mais valia para o stock de medicamentos de uso veterinário nas farmácias comunitárias.

Atividade 2
Composição de creme transdérmico para utente em tratamento de substituição hormonal

Contextualização:

Ao laboratório de manipulados chegam diariamente novos pedidos com medicamentos e formulações variadas. É o caso deste creme para uso de paciente em tratamento de substituição hormonal com a seguinte composição:

Tabela 2- Composição do pedido de manipulado

Estradiol	0,25 mg
Estriol	2 mg
Testosterona	3 mg
Creme transdérmico	q.b.p 1 ml Introdução vaginal por 3 meses

Apesar de a farmácia já possuir uma base transdérmica, a qual é comprada já preparada, foi-me proposto fazer uma pesquisa das diferentes opções no mercado, tendo em conta as peculiaridades destas substâncias ativas.

Desenvolvimento/Intervenção:

Desta forma, deparei-me com dois principais veículos utilizados nestas circunstâncias, ambos sistemas coloidais de fase externa hidrofílica, o Pentravan e o *Pluronic Lecithin Organogel* (PLO). Ambos são constituídos por lecitina sintética e palmitato de isopropilo aos quais, no caso do último, PLO, se associa um gel pluronico (F127) de modo a formar as micelas cilíndricas na rede de organogel, e, no primeiro, a fase aquosa, água. Sendo que o PLO apresenta uma desvantagem de a mistura com o gel ter de ser executada posteriormente. Já o Pentravan vem pronto a manipular.[4]

Posto isto, a praticidade acrescida do Pentravan faz com que este seja mais apelativo para os estabelecimentos nos quais se executam manipulados, faltando neste caso, perceber a sua compatibilidade com as hormonas a incorporar nesta formulação em específico e a sua eficácia de penetração na pele, que constitui a grande barreira a entrada de compostos estranhos. Hormonas como o estriol e estradiol, apesar de bons candidatos para o uso transdérmico pelo seu baixo peso molecular e boa lipofilia, podem apresentar dificuldade em atingir as concentrações desejadas por este meio por necessitarem de grandes áreas de aplicação, o que não é compatível com a adesão e eficácia destas formulações.[5,6]

Assim, o Pentravan é uma solução para estas desvantagens ao aumentar a eficácia da passagem e reduzir assim a área necessária de aplicação.

Um estudo realizado para comprovar a eficácia da utilização desta combinação foi realizado num modelo de pele humana feminina, onde são estudadas as perdas de fármaco ao longo das diferentes camadas e sub-camadas da pele e, consequentemente, a quantidade que atinge a corrente sanguínea. [5]

Na análise por camadas, concluiu-se que o estrato córneo é o local que representa a maior retenção, segundo os autores do estudo devido à interação com os lípidos como ceramidas, colesterol e ácidos gordos nele presentes que se organizam num complexo multilamelar. No entanto, é de notar que a espessura deste é variável interindividualmente o que pode representar diferenças na quantidade retida. Após quarenta e oito horas de permeação da combinação das duas hormonas, 84,7% do estradiol e 49.9% do estriol foram as quantidades observadas no local de receção do modelo. [5,6]

É de notar ainda a perda inerente à forma de aplicação, na maioria das vezes o(s) dedo(s), que podem ser lavados, ou não, posteriormente pelo indivíduo que a realiza. Assim, o estudo em causa mostrou que de uma quantidade aplicada teórica do estriol de 223.2 ug, apenas 187.6 ug foram realmente aplicados na pele. [5]

Desta forma, apesar das variáveis encontradas já referidas anteriormente, e ainda, o facto de se tratar de um veículo eficiente que pode levar a sobredosagens caso a quantidade aplicada não seja bem quantificada, o Petravan mostrou-se uma boa escolha para a realização de formulações desta natureza, já que, na sua ficha técnica disponibilizada pela Fagron Iberica, S.A.U é classificado como não tóxico e não irritante e todos os compostos incluídos na sua composição se encontram aprovados pela FDA para estes fins. [5,7]

Apesar de o estudo acima citado não explorar a testosterona, hormona necessária neste medicamento manipulado, esta está contida num dos exemplos presentes na ficha técnica do veículo transdérmico em causa, pelo que podemos assumir que o seu uso é compatível com o mesmo. [7]

Conclusão:

Finalmente, após esta pesquisa, sugeri o uso da base transdérmica Pentravan, por todas as suas mais valias e foi-me exposto que era este o produto já em uso no laboratório, confirmando os resultados desta averiguação que me ajudou a entender o grande leque de produtos existentes para a manipulação de medicamentos e a importância do conhecimento das suas diferentes propriedades para posterior aquisição em quantidades racionais e produtos com propriedades polivalentes, evitando o desperdício o e bom funcionamento de um laboratório.

Atividade 3
Aconselhamento de descongestionante nasal a utente com glaucoma

Contextualização:

Uma utente deslocou-se à farmácia para a dispensa de uma receita contendo um anti-histamínico oral e o spray nasal Dymista, para o alívio dos sintomas de rinite alérgica que apresentava, prescrito por um médico não habitual que visitou fora do seu local de residência ao qual não expôs a sua história médica. Aquando da dispensa, a mesma questionou a presença de corticoides nos medicamentos que levava, já que tinha glaucoma e foi aconselhada pelo médico de família a evitar, quando possível, o uso destes medicamentos. Após a informar que o medicamento para pulverizações nasais continha propionato de fluticasona, um corticoesteróide, a utente solicitou o aconselhamento de uma opção com a mesma apresentação que pudesse aliviar a congestão nasal que apresentava.

Desenvolvimento/Intervenção:

Dymista é um medicamento com indicação clínica na rinite alérgica quando a monoterapia com anti-histamínico ou corticosteroide é insuficiente. É constituído por propionato de fluticasona, um corticosteroide sintético com ação anti-inflamatória potente e cloridrato de azelastina, um anti-histamínico antagonista dos recetores H1 que causa o alívio de sintomas alérgicos após 15 minutos da administração.[8]

Segundo o fluxograma relativo à rinite alérgica emitido pela ANF, a fenilefrina, oximetazolina, tramazolina, xilometazolina e a combinação da ultima com dexpantenol, são opções viáveis para o tratamento dos sintomas de congestão nasal na rinite alérgica, sem recorrer a corticosteroides.[9]

A fenilefrina é comercializada em Portugal pela marca Vibrocil e, sendo um vasoconstritor que atua nos recetores α_1 adrenérgicos, a sua indicação é sobretudo para estados gripais em que predomina a congestão nasal e rinorreia. No entanto, esta fórmula tem adicionado o maleato de dimetindeno, um anti-histamínico que complementa a ação descongestionante.[10,11]

Já a oximetazolina, está presente na forma de vários nomes comerciais mas destaca-se como Rinerge, sendo uma amina simpaticomimética derivado da imidazolina que atua nos recetores α adrenérgicos, particularmente no recetores α_2. O fármaco é indicado para congestão associada a constipações, rinite, sinusite, febre dos fenos. [10,12]

A Tramazolina, comercializada como Rhinospray, tem mecanismo de ação semelhante ao primeiro e está designado para febre dos fenos e constipação comum. [13]

Por fim, a Xilometazolina, derivado da imidazolina, atua também nos recetores α adrenérgicos levando à descongestão das fossas nasais. Tem por isso indicações semelhantes a todos os acima mencionados e é vendido como Vibrocil Actilong. [10,14]

Com a informação antes descrita, percebi que o mecanismo de ação é similar entre todos, e que teria de fazer uma pesquisa relativa a outros critérios para poder aconselhar a utente da melhor forma. Assim, sendo que se tratava de um caso de rinite alérgica, que apesar de pouca gravidade, prejudica de grande forma a qualidade de vida dos indivíduos afetados, achei o tempo de início de ação e ainda a duração de ação, parâmetros fundamentais na escolha do fármaco.

Estes fármacos encontram-se divididos em dois grupos, as aminas simpaticomiméticas e os derivados da imidazolina. A diferença entre os dois apesenta-se fundamentalmente de os segundos exercerem a sua ação não só no vasos de capicitância, principais responsáveis pelo fluxo sanguíneo, mas também nos vasos de resistência, por serem mais seletivos para os recetores α_2 e estes estarem presentes nos dois tipos de vasos mencionados. Desta forma, os derivados da imidazolina, neste caso Oximetazolina, Tramazolina e Xilometazolina, acabam por possuir uma duração de ação mais longa, 10-12 horas, que a Fenilefrina, que não passa as 2 horas.[10]

Finalmente, sendo que os fármacos com mais tempo de semi-vida, representam uma duração de ação semelhante, o critério de escolha será o início da duração de ação. Apesar da Oximemetazolina e Xilometazolina possuírem ambas um tempo de latência de 15-20 minutos, a Tramazolina mostrou-se uma opção superior ao exercer o seu efeito passados apenas 5 minutos da administração. [10,12,13,14]

Após aconselhar então a utilização deste fármaco à utente, e respetiva posologia, uma pulverização em cada narina, 4 vezes ao dia, alertei a mesma do perigo do uso contínuo e excessivo destes fármacos. O período recomendado de utilização é de 7 dias, após este tempo, podem surgir efeitos de *rebound* e atrofia da mucosa ou mesmo o fenómeno de rinite medicamentosa, caracterizada por sintomas equivalentes ao da alérgica, congestão nasal associada a rinorreia e desidratação da mucosa. [10,15]

Conclusão:

A sistematização dos conteúdos pesquisados tornaram-se uma mais valia para o decorrer do meu estágio em farmácia comunitária, já que no período em que este ocorreu, a primavera, os descongestionantes nasais, em particular da marca Vibrocil, são muito procurados, e o conhecimento das particularidades de cada um ajudou-me a realizar um aconselhamento mais personalizado e adequado a cada situação.

Secção B- Farmácia Hospitalar

Contextualização do estágio curricular

O CHTMAD, Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro foi criado em 2007, tendo como composição 4 unidades. A Unidade Hospitalar de Vila Real, outrora Centro Hospitalar Vila Real/Peso da Régua, onde é sediado, Unidade Hospitalar de Chaves, Unidade Hospitalar de Lamego e a Unidade de Cuidados Paliativos de Vila Pouca de Aguiar. Está situado numa zona geográfica envelhecida, o que se faz notar nos residentes dos concelhos que abrange, sendo que cerca de 20% dos habitantes tem média de idades igual ou superior a 65 anos. A sua área de influência abrange cerca de 465.000 habitantes de concelhos dos distritos de Vila Real, Bragança e Viseu.[16]

De entre os diversos serviços que fazem parte do CHTMAD, este estágio ocorreu nos Serviços Farmacêuticos entre os dias 10 de janeiro e 28 de fevereiro de 2022.

Os SF estão sob a orientação da Dra. Almerinda Alves, Diretora do serviço, conta com cerca de 30 profissionais, incluindo Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica, Assistentes Administrativos, Assistentes Operacionais e uma equipa constituída por 9 Farmacêuticos, a qual acompanhou a minha passagem neste contexto em Farmácia Hospitalar e me orientou, ao me incluir no exercício das diversas atividades realizadas pelos farmacêuticos hospitalares.

Localizada no piso 1 do edifício F, a FH é constituída por diversos gabinetes para os profissionais, vestiário, zona de refeições, sala de armazenamento de benzodiazepinas e psicotrópicos, sala de reembalagem e laboratório de manipulados, área para preparação da distribuição unitária e individualizada, armazém e a farmácia de ambulatório que visa a distribuição de medicação a doentes seguidos nas diferentes especialidades do CHTMAD. O seu horário de funcionamento é de segunda a sexta-feira, das 9 às 19h, existindo a partir dessa hora e aos fins-de-semana um farmacêutico de prevenção para a resolução de problemas cuja resolução é responsabilidade dos SF.

Para além da farmácia centralizada existe também no edifício H, a Unidade Central de Preparação de Citotóxicos (UCPC). Nesta são preparados tratamentos de quimioterapia a realizar não só no hospital de dia de Vila Real, mas também no Hospital de Chaves e Unidade Local de Saúde do Nordeste- Macedo de Cavaleiros. É constituída por uma sala de validação e armazenamento dos citotóxicos, utilizada pelos farmacêuticos para desempenhar estas funções e uma sala esterilizada com Camara de Fluxo Laminar de Segurança Biológica para a preparação dos mesmo pelos TSDT. Deste serviço faz ainda parte uma farmácia de ambulatório para uso exclusivo dos doentes oncológicos para que estes não tenham de se deslocar ao edifício central para a recolha de medicação.

Cronograma de atividades

Tabela 3- Cronograma de atividades desenvolvidas no CHTMAD

	10/01 a 14/01	17/01 a 21/01	24/01 a 28/01	31/01 a 4/02	7/02 a 11/02	14/02 a 18/02	21/02 a 25/02
Distribuição de medicação em ambulatório							
Distribuição unitária							
Distribuição individualizada							
Preparação e dispensa de citostáticos							
Reposição de stock							
Ensaios clínicos							
Reembalagem e rotulagem							
Aprovisionamento de medicamentos e produtos farmacêuticos							

Nos diferentes setores dos SF do CHTMAD é possível contactar com as mais diversas atividades que são desenvolvidas no âmbito da farmácia hospitalar; no entanto encontram-se nesta tabela aquelas com as quais, enquanto estagiária, me pude envolver de uma forma mais ativa e aprofundada.

A distribuição unitária tem por base a existência de malas com gavetas destinadas a cada doente que são transportadas pelos assistentes operacionais para os respetivos serviços. No entanto, para isto funcionar, é necessária a validação de toda a medicação prescrita ao doente por um farmacêutico, sendo este o passo do processo no qual acompanhei o profissional responsável e consegui perceber como é feito em termos informáticos, mas também em relação ao conhecimento necessário sobre os fármacos, suas posologias, interações entre os mesmos, bem como a adequação destes ao doente em causa.[17]

Já na distribuição individualizada de medicamentos, trabalha-se com fármacos que requerem outro tipo de cuidados tendo o farmacêutico além de validar a sua prescrição, fazer a sua distribuição. É o caso dos estimulantes da eritropoiese, os quais me foi dada a tarefa de preparar diariamente, a partir da lista de doentes a administrar no dia em causa e a respetiva dosagem, para serem transportados para o centro de hemodiálise do CHTMAD e administrados pelos enfermeiros no local, e seguidamente realizar o respetivo débito no GHAF para atualização de stocks. [17]

Neste setor, outra atividade em que me pude envolver foi na distribuição de hemoderivados, sendo que estes têm um modelo de registo próprio (Mod. 1804) preenchido pelos farmacêuticos que procedem à sua preparação e obrigatoriamente preenchido também pelo recetor. [17]

Apesar de ter estado em contacto com um pouco de todas as atividades desempenhadas pelos farmacêuticos, foi na preparação e dispensa de citostáticos que tive a oportunidade de me envolver mais e participar nas tarefas diárias. Numa sala com o controlo biológico em dia, a cadeia começa com a receção da folha de prescrição realizada (IMP.CHTMAD.Nº175.00) e enviada informaticamente pelo médico; nesta observei a confirmação perante o protocolo estabelecido e as respetivos cálculos para confirmação das dosagens e respetivos diluentes e a confirmação dos dados do utente em questão, para impressão do rótulo. De seguida era meu o papel de realizar, na folha de registo própria (IMP.CHTMAD.Nº174.00), a transcrição do lote, prazo de validade e quantidade necessária para cada utilização. Posteriormente, em conjunto com um farmacêutico, realizei a dispensa do material necessário para a preparação propriamente dita pelos TSDT na camara de fluxo laminar, fazendo parte deste conjunto o citostático e reconstituinte, quando necessário, o sistema de administração, diluente e rótulo. No interior desta os profissionais realizavam a dupla confirmação do material enviado e, se tudo conforme, procedem à preparação. Realizado este passo, era minha função, com supervisão dos farmacêuticos presentes, a confirmação que a informação no rótulo é idêntica à descrita no recipiente. Todo este processo concluído, colocava os respetivos sacos com o recipiente e o rótulo colado na caixa destinada no fundo do corredor, acionando a campaínha que indica aos auxiliares de enfermagem que os podem transportar para a sala de tratamentos onde é então feita a administração ao doente por parte da equipa de enfermagem.[17]

Para além da preparação para o hospital de dia de Vila Real, como é também responsabilidade desta unidade a preparação para as unidades de Chaves e Macedo de Cavaleiros, diariamente, após a conclusão da preparação para os utentes do local, o mesmo processo descrito acima é realizado para as restantes unidades. No entanto, após preparação, era por mim realizada a transferência dos recipientes com rótulo para sacos próprios selados para o acondicionamento destes fármacos, seguida de colocação na mala de transporte para ser levado pelo motorista para o local.

Atividade 1
Realização de vídeo para apresentação à equipa farmacêutica sobre a consulta farmacêutica

Contextualização:

A consulta farmacêutica tem-se mostrado cada vez mais necessária, pelo que, no CHTMAD, a diretora dos serviços pretendia informar e esclarecer os farmacêuticos sobre este tópico para que, gradualmente, com a aprovação da direção do hospital, seja um serviço instituído para benefício da população seguida nas diferentes especialidades do centro hospitalar.

Assim, em conjunto com a colega do MICF que se encontrava em estágio no hospital de Chaves, foi-nos sugerida a realização de um vídeo para apresentação à equipa, para que a introdução do tema fosse feita de uma forma mais interativa, o qual segue em anexo.

Desenvolvimento/intervenção:

Efetivamente, por vezes, os medicamentos podem ser difíceis de usar por motivos como esquema terapêutico complexo, polimedicação, envelhecimento ou recursos baixos do utilizador. Surge o conceito de revisão da medicação na qual o farmacêutico recolhe informação do doente e do seu histórico farmacoterapêutico, os seus diagnósticos e medicação a utilizar e ao avaliar as capacidades do doente e a sua adesão à terapêutica, o profissional realiza um acompanhamento contínuo de forma a, em intercomunicação com outros profissionais de saúde envolvidos com o doente, garantir o uso adequado e os melhores resultados terapêuticos associados ao menor número de efeitos adversos possíveis. Desta forma, o farmacêutico torna-se fulcral tanto na prevenção, deteção e resolução de problemas associados à utilização de medicamentos, como para a educação no que toca a este assunto.[18]

A teleconsulta farmacêutica surge inicialmente nos Estados Unidos da América e na Austrália para suprir a necessidade e facilitar e garantir o acesso a cuidados de saúde mesmo a doentes geograficamente distantes dos respetivos hospitais. No entanto, os bons resultados obtidos mostraram que este poderia ser um serviço não só benéfico para utentes nesta condição, mas também para indivíduos com dificuldades de deslocação, agendamento de férias e diversas situações que impedem a ida destes ao local de prestação de cuidados.[19]

De facto, a teleconsulta farmacêutica foi implementada em Portugal de forma inovadora no Centro Hospitalar Universitário da Cova da Beira, no contexto da pandemia COVID-19 de forma a que os doentes aos quais eram dispensados medicamentos em

regime de ambulatório fossem acompanhados pelo profissional num momento no qual as deslocações ao hospital eram restritas ao extremo necessário ou eram mesmo familiares do utente que faziam o levantamento da medicação.[20]

Assim, este serviço, por via telefónica, é uma mais-valia nos cuidados de saúde primária e hospitais. Baseia-se em protocolos internos de cada instituição, preferencialmente com comunicação interdisciplinar de forma informática para que os dados e sugestões possam ser ponderados por todos os profissionais e seja mais fácil e rápida a resolução de possíveis problemas.[19]

Desta forma, nestes momentos de comunicação entre o farmacêutico e o utente, pode ser feita a revisão e reconciliação da medicação, educação da utilização da mesma tanto ao doente como ao seu cuidador, caso esse seja o caso, e permite ainda um apoio ao desmame no caso de fármacos que possam causar alguma habituação e consequente dificuldade neste processo. Para além disso, através de técnicas de comunicação adequadas, é possível ao farmacêutico notar uma possível ansiedade ou perturbações do doente e, se necessário, encaminhar para uma consulta física.[19]

O sucesso deste projeto nos locais implementados tornou-o num objetivo em vários hospitais com perspetiva de autoagendamento derivado do conhecimento e consequente procura por parte da população por perceber os seus benefícios.[19]

Conclusão:

Assim, esta atividade para além do seu propósito inicial que era a introdução à equipa do tema, foi ainda mais relevante para mim, como estagiária e futura farmacêutica, para a aquisição de perspetivas e entendimento dos vários campos onde a profissão pode ser tão valiosa e necessária.

Atividade 2
Elaboração de tabela de erros associados à medicação relativos a medicamentos LASA

Contextualização:

Os erros associados à medicação podem ter origem em diferentes etapas do seu uso, por diferentes profissionais e tendo em conta várias características do medicamento. Desta forma, no CHTMAD existe um impresso (IMP.CHTMAD.nº00.01) para registo destes erros que contempla os diferentes profissionais que poderão estar envolvidos na causa do erro, médicos, farmacêuticos, enfermeiros ou outros. Nesta classificação é também discriminada a etapa onde este aconteceu: prescrição, validação, preparação/dispensa ou conservação. Assim, estamos perante 3 tipos de erros: tipo A, circunstâncias que poderiam causar erros; tipo B, ocorreu erro mas não chegou ao doente; e tipo C, em que ocorreu um erro que chegou ao utente, sendo que este último obriga a imediata avaliação clínica do mesmo.

A partir destes impressos foi-me pedido para proceder à elaboração de um excel, realizado anualmente pelos SF, que contemplasse o número de erros associados a medicamentos LASA, discriminando as substâncias ativas e ordenação por ordem decrescente por frequência das mesmas.

Intervenção/Desenvolvimento:

Segundo a norma nº020/2014 de 30/12/2014, medicamentos LASA são medicamentos com nome ortográfico e/ou fonético e/ou aspeto semelhante, que podem ser confundidos uns com os outros, originando troca de medicamentos. Nesta designação, as letras "LA" significam *look-alike* que representa as substâncias com ortografia semelhante e "SA" correspondem a *sound-alike,* medicamentos com fonia parecida.

Estima-se que os erros envolvendo estes medicamentos possam estar entre os 6,2% e 14,7%. Podem ocorrer na prescrição, dispensa ou administração e levar ao aparecimento de reações adversas consistindo num fator redutor da segurança do doente no uso da medicação. Apesar de estarem mais associados a substâncias ativas, estes erros podem surgir também na sequência do uso de medicamentos designados pelo seu nome comercial, como por exemplo Prozac e Provera. Por serem um grupo com uma quantidade tão significativa de erros e as suas consequências serem preocupantes, como a troca de substâncias ativas, a OMS, na realização de *"Patient Safety Solutions*", em 2007, incluem medidas para a diminuição dos erros da utilização destes medicamentos.[21,22]

Métodos para a redução destes erros foram estudados, e a inserção de letras maiúsculas, provou-se eficaz e de fácil execução em ambiente hospitalar, em especial a utilização de *Mid-type Tall Man lettering* como forma sistemática para a diminuição destes erros[21].

Para este efeito, a DGS elaborou uma lista de medicamentos LASA tendo como base outras semelhantes de países como Espanha, Brasil, EUA e Austrália, apenas contemplando a DCI, e não nomes comerciais. Apesar da realização da lista, cada unidade hospitalar deverá adaptá-la às suas necessidades podendo acrescentar ou retirar medicamentos conforme a utilização.[23]

Deste modo, apresento na tabela abaixo (tabela 4), exemplos de medicamentos LASA, neste caso de fármacos usados predominantemente no tratamento do cancro.

Tabela 4- Medicamentos LASA usados predominantemente no tratamento do cancro

ABCiximab	CETUximab
BEVACizumab	TRANSTUzumab
CARBOplatina	CISplatina
DASAtinib	LAPAtinib
DOCEtaxel	PACLItaxel
vinBLAstina	vinCRIstina

Infelizmente, apesar dos esforços com a adoção de medidas para a diminuição destes erros, a respetiva notificação dos mesmos por estados membros da União Europeia continua a ser escassa e duas explicações são postas em consideração: a falta de medidas generalizadas para os EM, por diferenças linguísticas, sendo necessárias medidas internas por cada um, ou a associação de que os erros estão associados apenas a más práticas profissionais e falta de qualidade dos mesmos.[22]

Conclusão:

Desta forma, considero que a atividade que me foi proposta por parte da diretora dos SF, mostra o rigor implementado na instituição e preocupação com a diminuição destes eventos no funcionamento diário do CHTMAD. Por outro lado, a realização deste documento introduziu-me a um conceito antes desconhecido, os medicamentos LASA. Para além da pesquisa realizada de forma a entender o assunto, as medidas tomadas e as suas consequências, tive ainda oportunidade de observar as medidas práticas concretizadas no hospital na zona de armazenamento de medicação, nas quais as etiquetas seguem este protocolo.

Atividade 3

Aquisição de imunoglobulina humana normal: critérios para a escolha do laboratório fornecedor

Contextualização:

No CHTMAD, para ser introduzido no sistema e ficar disponível para aquisição, o medicamento é sujeito a um ciclo de avaliações e ponderações por várias entidades da unidade hospitalar, de forma a otimizar a sua seleção.

Inicialmente, a Diretora dos SF em conjunto com o Sistema de Aprovisionamento, submetem a Conselho de Administração a proposta de introdução do fármaco em causa. Uma vez aprovado por este último, é da responsabilidade dos primeiros a elaboração de um caderno de encargos que dê informações relevantes acerca da aquisição e escolha do fornecedor tendo em conta determinados critérios de desempate.

De forma a que os fornecedores acedam ao processo concursal, este é submetido numa plataforma para posterior análise das diferentes propostas pelos responsáveis que irão ter em conta as opções economicamente mais viáveis.

No entanto, o custo entre laboratórios pode ser semelhante e neste caso são necessários critérios de desempate para a seleção do mesmo e posterior aquisição.

Na sequência do concurso para a seleção do fornecedor, a Dra. Almerinda Alves, expôs-me a situação com a qual estava deparada, em que dois dos candidatos ao fornecimento de Imunoglobulina Humana Normal apresentavam os mesmos custos de aquisição. Foi-me então proposta a tarefa de analisar os critérios de desempate e, consultando os respetivos RCM, a escolha do fornecedor que preenchesse o maior número de requisitos.

Intervenção/Desenvolvimento:

A Imunoglobulina Humana Normal tem como indicações principais a terapia de substituição em Síndromes de Imunodeficiência Primária em indivíduos com produção de anticorpos comprometida e Síndromes de Imunodeficiência Secundária em doentes com deficiência de anticorpos específicos comprovada do decorrer de infeções graves ou tratamento antimicrobiano ineficaz ou ainda a imunomodulação em diversas patologias.[24,25]

Em causa está então o fornecimento pela Octapharma ou Takeda. Comecei por analisar a lista de critérios de desempate desenvolvido pelo CHTMAD para estas situações que me foi fornecida para este processo.

O primeiro consiste na adequação do medicamento para distribuição unitária, como a existência de blisters com rótulo individual por comprimidos/cápsulas com lote, prazo de validade e DCI, o que neste caso não se aplica já que se trata de uma solução para perfusão. Consultando os RCM percebi que ambos estão acondicionados num frasco para injetáveis, mas enquanto que o da Takeda se trata de vidro tipo I, o da Octapharma é constituído por vidro tipo II. Apesar disto ambos contêm uma rolha de borracha bromobutil.[24,25]

O critério seguinte baseia-se na facilidade e praticidade da conservação à temperatura ambiente, já que esta não implica cuidados especiais, como a existência de espaço num frigorífico para armazenamento, energia elétrica permanente, ao contrário dos fármacos que necessitam de temperaturas específicas para a manutenção da sua integridade.

O medicamento comercializado pela Octapharma necessita de cuidados especiais de conservação, necessitando de armazenamento de 2 a 8ºC. Já o da Takeda, contém apenas a informação que não deve ser conservado a mais de 25ºC, o que constitui uma mais valia e cumpre assim o critério em causa.[24,25]

Apesar de ter encontrado o critério de desempate, preocupei-me em perceber os seguintes existentes aplicáveis a um medicamento desta forma farmacêutica. Alguns eram expectáveis, como a existência de doses diferentes da mesma marca, estabilidade após abertura e pré e pós diluição e mesmo a facilidade de constituição/manipulação conforme a experiência dos operadores. No entanto, a facilidade de entrega ou resolução em caso de rotura e o maior prazo de validade ser o último critério existente para desempate, foram factos com os quais não contava, aumentando a minha curiosidade neste campo.

Conclusão:

Finalmente, apresentei à Dra. Almerinda a minha pesquisa e tive ainda a oportunidade de a acompanhar no restante processo levando-me a perceber melhor o funcionamento dos processos de concurso de fornecimento de medicamentos a nível hospitalar.

Em conclusão, esta atividade, ao colocar-me em contacto com uma lista de critérios de desempate entre fornecedores, fez-me entender algumas prioridades dos Serviços Farmacêuticos num Hospital em relação à aquisição de medicamentos, de forma a otimizar o funcionamento e o espaço, a diminuir as perdas numerárias e salvaguardar a instituição aquando de inconveniências

PARTE 2

Tema 1: Agonistas GLP-1 e a sua procura na perda de peso

1.1. Diabetes

Segundo o relatório anual de 2019 do observatório nacional da diabetes, estima-se que a prevalência da condição na população portuguesa é de 13,6%. Assim, uma grande parte dos medicamentos dispensados em farmácia comunitária incluem fármacos para esta patologia.

A diabetes mellitus associa o nível elevado de glicose no sangue à insuficiente ou defeituosa produção de insulina ou ainda uma falta de resposta à sua produção. No entanto, conforme diferentes características, a doença pode ser classificada em quatro tipos: tipo 1, em que há extrema ou total deficiência de insulina, tipo 2, no qual pode ou não haver défice da hormona, tipo 3, que contempla causas diversas para os valores elevados de glicose no sangue, e tipo 4, diabetes gestacional.[26,27]

Contendo 51 aminoácidos em 2 cadeias, a insulina é uma pequena proteína produzida pelas células beta pancreáticas, que ao atuar nos seus recetores, por uma série de fosforilações, geram a translocação de recetores da glucose e a sua consequente captação e diversos outros efeitos tal como o aumento da síntese de glicogénio a nível do fígado e tecido muscular, aumento da produção proteica neste último e mesmo a aumento do uptake de ácidos gordos, da lipogénese e diminuição da lipólise no tecido adiposo. A sua produção é estimulada por fatores como a glicose ingerida na alimentação, certos aminoácidos, principalmente os gluconeogénicos, incretinas, entre outros.[26]

Por outro lado, a glucagina, é uma hormona contra regulatória da insulina, que vai ser produzida pelas células α pancreáticas em resposta a um baixo nível de glicose sanguínea, jejum, exercício físico extremo. Assim, o seu objetivo é o aumento da glicemia e, juntamente com a insulina, manter a homeostase da glicose.[28]

Além destas, existem outras hormonas com um papel importante na manutenção da glicemia adequada. As incretinas, hormonas intestinais libertadas pelos enterócitos em resposta à glicose presente na alimentação, fazem parte do eixo interoinsular ao terem uma ação insulinotrópica no pâncreas, estimulando a sua produção, apesar de terem recetores não só neste mas também em outros orgãos. Como parte desta categoria foram identificados dois péptidos, GIP “gastric inhibitory polypeptide" produzido pelas células K e GLP-1 “glucagon-like peptide 1”, produzido pelas células L, que mesmo sem estimulação da glicose ingerida estão presentes em níveis basais.

Apesar do seu papel importante, estas moléculas são degradadas rapidamente por ação da DPP-IV, a dipeptidil peptidase 4.[29]

A diabetes tipo 2 caracteriza-se pela resistência dos tecidos à ação da insulina podendo esta estar em défice ou mesmo em níveis próximos dos adequados. Desta forma, leva a uma hiperglicemia elevada após refeições devido à diminuída tolerância à glicose, mas mesmo em jejum há alterações nos níveis desta no sangue, já que há diminuição da gligogénese e uptake da glicose e aumento da gliconeogenese e glicogenólise por parte das células hepáticas e dos tecidos muscular e adiposo. A deficiente ação da insulina afeta também os níveis de ácidos gordos livres, que passam a estar aumentados, tal como os triglicerídeos, por não exercer a sua ação no tecido adiposo.[26]

Esta condição apresenta diversos fatores de risco. Ao contrário do correntemente mencionado pela população em geral, não só a diabetes tipo 1 tem um fator genético forte associado; pelo contrário, estudos mostram que gêmeos idênticos têm 70-80% de concordância genética para o desenvolvimento de DM2. Por outro lado, o estilo de vida adotado é também um fator desencadeante, sendo que 80% dos doentes com DM2 são obesos ou com o peso acima do recomendado. Desta forma, a obesidade é, em grande parte, responsável pela resistência à insulina. Também a alta ingestão calórica e alimentação rica em glicose e ácidos gordos livres tem o seu papel no desenvolvimento da doença.[26,27]

Os adipócitos, presentes em maior quantidade em indivíduos obesos, têm o seu metabolismo regulado em grande parte pela insulina, a partir da sua via PIK3/AKT, uma cinase fosfoinositídeo, que leva à captação de parte da glicose, ácidos gordos livres e consequente lipogenese e ainda síntese proteica, funcionando como um sensibilizador à insulina[30]. Estas células, no entanto, têm também uma capacidade endócrina, secretando moléculas como a adiponectina, que participa na regulação metabólica anterior, atuando como uma citocina anti-inflamatória, já que inibe a ação de citocinas pro inflamatórias como TNF-α e a IL-8.[31]

A obesidade tem uma relação inversa com a produção de adiponectina, que diminui com o aumento da quantidade de gordura corporal. Sendo assim, o excesso de peso por si só, devido ao aumento dos AG livres e glucose, provoca stress nos tecidos sensíveis à insulina, e a diminuição da adiponectina circulante vai amplificar este estado inflamatório, levando à produção e ação de moléculas pro inflamatórias. Assim, ao contrário da DM1 que leva a uma insulite de origem auto imune, na DM2 o indivíduo está perante uma insulite auto-inflamatória.[31,32]

1.2. Anti-diabéticos

Os anti diabéticos orais, têm uma grande expressão em doentes com diabetes mellitus 2. Apesar de existirem várias classes destes fármacos, as sulfonilureias, cujo

objetivo é aumentar a secreção de insulina pelo pancrêas, e as biguanidas, das quais a amplamente utilizada metformina que como principal mecanismo da ação reduz a glicose libertada pelo fígado, são os fármacos mais antigos e ainda as primeiras escolhas para o controlo da doença.[26]

1.2.1. Agonistas GLP-1

No entanto, muitas outras classes foram surgindo com o objetivo de alargar as opções terapêuticas explorando-se novos alvos e mecanismos de ação.

É o caso dos agonistas GLP-1, que surgiram da procura de fármacos que mimetizassem o efeito incretina, que para além da sua ação insulinotrópica, atrasa o esvaziamento do estômago e inibe a secreção de glucagina e se verifica diminuído nos doentes com DM2. A hipótese contemplada é que esta redução acontece devido à diminuição da massa de células beta verificada nestes indivíduos, como mostra a figura 1, na qual se utiliza um ratio de peptídeo C: glucose 30 minutos após estimulação com glucose oral como marcador indireto para a massa de células B. Conseguimos perceber então, que nos doentes com menor ratio, o que traduz uma menor massa de células B, há um menor efeito incretina, apesar da secreção destas hormonas não estar comprometida(B) e uma maior percentagem de hemoglobina glicada (C).[26,29]

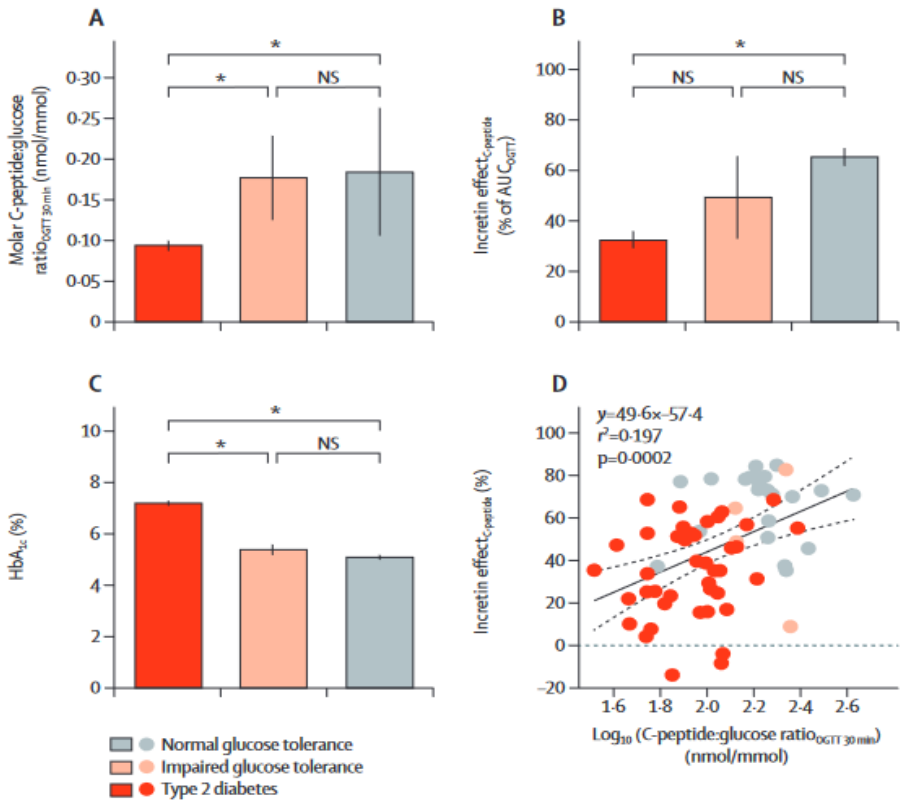


Figura 1 – Massa de células β como um marcador do efeito incretina no controlo dos níveis glicémicos[26]

O primeiro destes fármacos a surgir foi o exenatido. Aprovado em 2006, com o nome comercial BYETTA, a molécula tem origem na exedina-4, um peptídeo constituído por 39 aminoácidos presente no veneno do mostro de gila. A esta, fez-se a substituição de um alanina por glicina e, assim, tornou-se resistente à ação da DPP-IV, dando origem a um novo grupo para o tratamento da diabetes. Apesar de promissor, o exenatido tem propriedades farmacocinéticas menos apelativas, devido ao baixo tempo de semi-vida, sendo necessárias duas doses por dia, trinta minutos antes da refeição, de entre duas doses fixas, 5 ug ou 10 ug, ou uma dose semanal contida num vial com uma suspensão de libertação prolongada, na qual o fármaco está revestido por microsferas biodegradáveis (bydureon). O seu pico de ação dá-se 2 horas após a administração, o que de acordo com a posologia descrita vai gerar um nível mais semelhante ao basal entre as duas tomas, com um tempo de semi-vida de 2,4 horas.[26,33,34]

Semelhante temos também o Lexisenatido, que tal como o anterior tem apenas modificações nos aminoácidos, uma deleção no terminal C do resíduo de prolina e uma adição no mesmo local de 6 lisinas. A sua administração é diária e numa dose de 10-20 ug devido ao seu curto tempo de semi-vida de cerca de 3 horas.[33,35]

O liraglutido, comercializado na forma de Victoza, contém um ácido gordo acetilado, o que lhe confere ligação à albumina, e assim forma um reservatório, conseguindo um tempo de semi-vida de 13 horas, que permite que haja apenas uma toma diária de 0,6 a 1.8mg, conforme a necessidade.[26,33]

No entanto, apesar do aumento da estabilidade, que confere a possibilidade da aplicação apenas uma vez por dia, a procura por melhorar as características farmacocinéticas levou ao objetivo de desenvolver formulações que proporcionassem o conforto ao doente de aplicar o injetável semanalmente.

O albiglutido, tem como estratégia farmacocinéica, a ligação à albumina humana, que lhe confere um tempo de semi vida de 5 dias, significativamente mais que os anteriores. Assim, é administrada uma dose de 30 mg semanalmente.[26,33]

O dulaglutido, comercialmente conhecido como Trulicity, é constituído por duas móleculas análogas GLP-1 ligadas por um domínio Fc de uma imunoglobulina humana (IgG4) juntamente com mudanças na cadeia de aminoácidos. Tal como o anterior, o tempo de semi vida é cerca de 5 dias possibilitando uma administração semanal de 0,75 a 1,5 mg.[26,33]

O semaglutido (Ozempic), estruturalmente semelhante ao liraglutido, destaca-se pelas suas 165 horas de tempo de semi vida, devido à ainda maior afinidade da ligação com albumina. O doente administra na forma de injeção sub-cutânea o fármaco também 1 vez por semana em doses de 0,5 a 1 mg. Existe ainda, uma formulação de

toma oral deste fármaco, que devido à ação proteolítica no trato gastrointestinal leva a uma menor biodisponibilidade, obrigando à toma diária.[33,36]

Em aprovação existe ainda o efpeglenatido, que contêm substituições na cadeia de aminoácidos mas também a ligação a uma imunoglobulina humana por ação de um mini polietilenoglicol, pela tecnologia da empresa Hamni LAPSCOVERY, que permite a maior estabilidade deste tipo de moléculas com porções biológicas, com o objetivo de tornar possível a toma mensal.[33,37,38]

Desta forma, podemos classificar estes fármacos em dois grupos: curta ou longa ação. Os primeiros incluem o exenatido e o lixisenatido. Estes têm um papel mais importante na manutenção dos níveis de glicemia pós pandrial adequados, e pensa-se que a sua mais valia será o facto de causar um desaceleramento no esvaziamento do estômago mais acentuado que os de longa ação, diminuindo o grande pico de glicemia que se seguiria. Entre injeções estes fármacos apenas atingem concentrações basais estimulando muito pouco os recetores GLP-1.[33,36,39]

Por outro lado, temos o grupo de longa ação, que contempla os restantes fármacos supramencionados a cima. O doente encontra-se em exposição contínua à molécula, o que vai levar a uma estimulação mais constante da produção de insulina e consequentemente da diminuição da glucagina, e daí o controlo nos níveis de glicemia tal como o seu efeito na HabC1 (%). A flutuação nos níveis na corrente sanguínea entre injeções é mínima e assim, ao contrario dos primeiros, a ação destes no esvaziamento do estômago é menor devido a taquifilaxia.[33,36]

Tal como a maioria dos fármacos, estes também atuam em diversos tecidos além do pancreático, apesar dos seus efeitos serem menos proeminentes. Deste modo, têm vindo a ser estudados para a interferência em outras patologias das quais, Alzheimer, Parkinson, tumores (já que o estado inflamatório que advém da diabetes pode ser um *trigger* para este), fígado gordo, obesidade, hipertensão, aterosclerose devido ao seus efeitos neuro, cardio e metabólico protetores nestes tecidos.[40]

Cada paciente consiste numa situação com muitas variáveis no que toca a DM2. Assim, é muito comum surgirem na farmácia com prescrição de vários fármacos para esta. No caso dos agonistas GLP-1 podem surgir tanto com outros antidiabeticos orais como metformina ou sulfonilureias, como com insulinas na sua maioria basais. A combinação com estas últimas pode surgir com falta de controlo da insulina basal na glicemia pós-pandrial ou pela falha do tratamento em monoterapia com os agonistas GLP-1, com o benefício adicional de que estes últimos podem contrariar o aumento de peso e risco de hipoglicemia que podem decorrer do uso de insulinas. No entanto, esta junção apenas deve ser utilizada em doentes cujos outros tratamentos já se tenham

mostrado ineficazes já que o custo é significativamente maior e a adesão pode diminuir pelo facto de se tratar de duas soluções injetáveis.[33]

1.2.1.1. Efeitos adversos

Apesar de promissora, esta terapêutica não é exceção e tem também o seu leque de efeitos adversos.

O mais comum, com cerca de 50% de incidências, são náuseas e vómitos que são responsáveis por grande parte da não adesão à terapêutica. O mecanismo pelo qual acontece, ainda não está literariamente definido mas pensa-se que será devido ao desaceleramento do esvaziamento do estômago, já que esta resposta farmacológica se verificou em maior número em doentes a fazer exenatido e este contribui mais para o efeito que os fármacos de longa ação. Também a ativação de centros neuronais responsáveis pela saciedade e motilidade gástrica parecem ter o seu papel neste efeito. Está também descrito que estes sintomas vão ser mais notados aquando do pico de concentração do fármaco, e assim, mais uma vez, nos fármacos de longa ação devido a taquifilaxia este efeito adverso vai desaparecendo com o aumento do tempo de instituição da terapêutica.[33,41]

O pancrêas, sendo o alvo terapêutico desta classe, também pode desenvolver reações adversas, apesar de ainda controverso. A pancreatite aguda desenvolvida como reação a estes fármacos não é consensual pois os estudos feitos não têm *background* suficiente dos doentes e a causa-efeito não consegue ser provada, já que a existência de estudos que indicam a DM2 por si só um fator de risco para pancreatite podem refutar a hipótese. No entanto, os doentes nesta terapêutica são geralmente avisados a estar atentos a sintomas como dor abdominal progressiva e vómitos como sinais desta condição.[41,42]

Já a existência de história familiar de carcinoma medular da tiroide é uma contraindicação imediata para a não toma, especialmente de exenatido e liraglutido, por ser um efeito adverso de especial interesse. As células C da tiroide apresentam recetores GLP-1 e sujeitam o indivíduo a raro, mas possível, acontecimento deste fenómeno.[33,43]

Mas foi a perda de peso resultante do uso destes em fármacos em diabéticos que tornou um efeito adverso, num uso terapêutico e a sua escolha preferencial em comparação com outros fármacos em diabéticos obesos ou mesmo para a perda de peso em indivíduos com níveis glicémicos adequados.

1.2.2.2. Perda de peso nos agonistas GLP-1

Posto isto, encontrar o mecanismo pelo qual este fenómeno acontecia passou a ser um assunto de interesse na área. Rapidamente se começou a estudar os circuitos neuronais nos quais estes fármacos pudessem atuar e de que maneira a eles chegava.

Estes fármacos atuam no hipotálamo e ativam no *nucleus arcuate* neurónios que produzem neuropeptido Y (NPY) e peptido relacionado ao agouti (AgRP). Estes fazem parte do grupo de neuropeptidos no sistema nervoso central caracterizados como anabólicos, que reduzem o gasto energético e aumento a ingestão de alimentos, por aumento do apetite, causando um balanço energético positivo. Ao invés, o sistema neuronal POMC (pro-opiomelanocortina) são despolarizados e então estimulados, este sistema liberta a α-MSH, um peptido considerado catabólico que exerce efeitos contrários aos anteriores.[33,44,45] Os dois sistemas estão em homeostase e são regulados por substâncias como a insulina e a leptina, produzida nos adipócitos, e conforme as condições uma das vias é predominante. No caso do jejum, e a consequente baixa de insulina, os peptidos catabólicos vão estar estimulados conseguindo deste modo reservas através da gordura corporal.[44]

O neuropeptido Y é constituído por 36 aminoácidos e é projetado pelo *nucleus arcuate* para outras áreas hipotalâmicas, como o *nucleus parabraquial* lateral, também envolvidas no apetite e balanço energético. Para além de aumentar o consumo, este diminui a produção de calor pelo tecido adiposo por inibir o sistema nervoso simpático nestes tecidos que iriam realizar uma ação termogénica.[33,44,45]

Já o AgRP é um peptido com 132 aminoácidos que inibe por antagonismo a α-MSH pelos recetores melanocortin 3 e 4, expressos fundamentalmente a nível cerebral. As melanocortinas sao peptidos derivados de outro polipeptido, o POMC.[33,44,45]
Assim, Npy e AgRP estão co-localizados o que estimula a ação NYP e diminui a ação POMC e são ativados pelo balanço energético negativo.[33,44,45]

Os agonistas GLP-1 passam a barreira hematoencefálica por difusão passiva e começam por diminuir o apetite e, assim, impedem o iniciar de uma refeição, devido à ativação por parte dos neurónios POMC, onde se observam recetores GLP-1, dos neurónios do *nucleus parabraquial* lateral que vão inibir as vias NYP/AgRP, gerando assim a inibição das vias catabólicas que levam ao aumento da saciedade e diminuição do consumo de alimentos.[33,44,45,46]

Apesar de todos atuarem pelas mesmas vias, os diferentes fármacos têm eficácias distintas na redução do peso. Um dos critérios para este facto será a dose utilizada, a qual parece ser mais eficaz quando mais elevada, o que deverá acontecer devido à quantidade maior necessária para saturação das enzimas que os degradam e

então obter uma maior quantidade capaz de penetrar a barreira hemato encefálica e exercer a sua ação no controlo do apetite.[33,45]

Por outro lado, a dose parece ser mais eficaz para a redução da glicemia quando em concentrações mais baixas. Deste modo a dose escolhida em indivíduos cujo controlo da glicemia será o objetivo principal, deverá ser feita tendo em conta estas variáveis.[26]

Atualmente, a procura por fármacos que atuem na obesidade é crescente, já que o estilo de vida tem vindo a aumentar a percentagem de indivíduos nesta condição ao longo das décadas. A obesidade é caracterizada por um balanço energético sustentadamente positivo que leva a uma acumulação de gordura. Pode levar a diversas comorbilidades como esteose hepática e venosa, resistência à insulina ou mesmo no desenvolvimento de várias doenças que podem levar à redução da esperança de vida.[47]

Para este efeito existiam já alguns fármacos aprovados como o orlistato, com problemas de tolerabilidade, a combinação de naltrexona e bupropiona que é melhor tolerada mas pode induzir problemas no sono. Outra combinação existente para este efeito é a fentermina com topiramato, que apesar de muito eficiente na redução do peso, pode resultar em efeitos adversos como neuropatia, irritabilidade e mesmo reações neuropsiquiátricas.[47,48]

O liraglutido foi então o primeiro fármaco agonista GLP-1 a ser aprovado pela EMA e FDA para o uso no tratamento da obesidade numa dose de 3,0 mg. Foi conduzido um estudo clínico designado SCALE para demonstrar a eficácia desta opção, num grupo de indivíduos pré-diabéticos ou obesos. Concluiu-se que significativamente mais indivíduos do grupo a ser tratado com o fármaco conseguiram atingir uma redução de 5% em relação ao peso inicial em relação aos indivíduos do grupo placebo.[49]

Já o semaglutido está aprovado pela FDA para uso 2,4 mg. Para este, fez-se uma série de estudos (STEP), esquematizados na figura abaixo, com a correspondente perda de peso em kg.

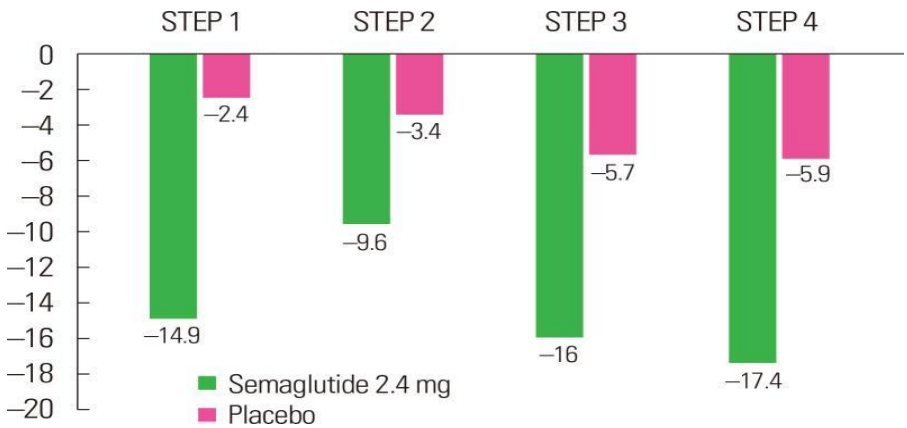


Figura 2- Resultados dos STEP em percentagem de perda de peso[50]

Relativamente ao STEP 1, envolveu 1961 participantes com IMC superior a 30 kg/m2 ou 27 e com 1 ou mais comorbilidades relacionadas com o excesso de peso. Os indivíduos estavam também sujeitos a um défice de 500 kcal por dia e atividade física de 150 minutos por semana e começaram com um tratamento de 0,25 mg semanais e um aumento de 4 em 4 semanas até aos 2,4 mg. As condições resultaram ao fim das 68 semanas de tratamento numa redução de 14,9% no grupo tratado com semaglutido 2,4mg e apenas de 2.4% no placebo.[50]

O STEP 2 inclui 1210 indivíduos com IMC superior ou igual a 27 mas com diabetes mellitus 2, sujeitos às mesmas restrições de estilo de vida dos anteriores e o mesmo esquema terapêutico. No entanto neste está também incluído um grupo de indivíduos tratado com semagluito 1 mg para além de 2,4mg nos quais houve respetivamente uma perda de peso de 6.99% e 9.6%, menor que no STEP 1 possivelmente devido ao tratamento concomitante com outros fármacos hipoglicemiantes, enquanto o placebo apenas 3.4%.[50]

Já o STEP 3 segue as mesmas condições do STEP 1 mas com apenas 611 participantes. Quanto às restrições os grupos adotaram uma dieta baixa em calorias por 8 semanas seguida por uma dieta menos rigorosa e mudanças no estilo de vida que chegou até uma atividade física de 200 minutos por semana. Neste verificou-se uma redução de 16% no grupo a tomar semaglutido 2,4 mg e apenas 5,7% no placebo.[50]

Finalmente, no STEP 4 começou-se com 902 adultos com IMC superior a 30 kg/m2 ou 27 e com 1 ou mais comorbilidades relacionadas com o excesso de peso em que nas primeiras 20 semanas todos receberam semaglutido, inicialmente 0,25mg aumentando de 4 em 4 semanas até chegar aos 2,4 mg. Ao fim destas 20 semanas, foram selecionados aleatoriamente para o grupo placebo ou semaglutido 2,4 mg semanalmente. De notar que também foram sujeitos a um défice de 500 calorias por dia e exercício físico. Os resultados foram os esperados com uma redução de 17,4% no grupo que continuou a toma do fármaco em comparação com o placebo que registou apenas 5,9%, peso o qual nao foi mantido nas semanas seguintes, aumentando de novo.[50]

O dulaglutido é também um fármaco em vias de ser aprovado para este efeito com estudos a decorrerem para a sua utilização semanal de 4,5 mg, sendo que para a DM2 o máximo comum utilizado são 1,5mg.[50]

Apesar de usados para um fim diferente, as reações durante estes estudos são as expectáveis, ocorrendo em grande parte sintomas gastrointestinais como náuseas e vómitos que por vezes levaram mesmo à descontinuação do fármaco. Há também dúvidas quanto ao tipo de perda de massa gorda que estes fármacos provocam, podendo não proporcionar uma perda proporcional e que ponha em causa o equilíbrio

por poder causar a perda de massa magra e muscular essencial para a correta estruturação do corpo.[50]

Estes fármacos têm, no entanto, uma variação interindividual grande quando comparados com o seu efeito na redução da hemoglobina glicada. Tal pode acontecer devido a polimorfismos genéticos que afetam a expressão de genes responsáveis pelas correntes neuronais envolvidas nos circuitos relacionados com o apetite, que são o alvo destes fármacos para estes efeitos.[33]

1.3. Conclusão

No âmbito de uma farmácia comunitária é notória a popularidade destes fármacos mesmo dentro da população não diabética para a perda de peso. O uso desmedido destes é algo que não deixa de preocupar os farmacêuticos e que deve sempre suscitar nestes um acompanhamento aos utentes aos quais são prescritos, com elucidação dos possíveis efeitos secundários e a ajuda a seguir um estilo de vida saudável já que o uso destes fármacos provoca uma redução significativa de peso mas não é sustentada quando descontinuado se o estilo de vida não for alterado. Será importante a prática de exercício e uma dieta equilibrada sem exceder o gasto energético diário para a manutenção da perda e assim travar a obesidade e todos os problemas que esta acarreta.

Tema 2 – O uso das estatinas e a mialgia

2.1 O colesterol como lípido fundamental e as lipoproteínas nele envolvidas

O colesterol é um lípido fundamental no funcionamento do corpo humano. Desde a estruturação de membranas celulares ao papel percursor de hormonas esteroides, ácidos biliares e vitamina D, este pode encontrar-se na forma livre ou esterificada e é sintetizado maioritariamente no fígado.[26]

Tal como os restantes lípidos no plasma, este é transportado em estruturas micelares esféricas, designadas lipoproteínas, as quais contêm um núcleo hidrófobo, com triglicerídeos e esteres de colesterol e um exterior hidrófilo no qual se encontra colesterol livre, fosfolípidos e proteínas (apoproteínas) que caracterizam a estrutura.

Estas moléculas classificam-se de acordo com a sua densidade.[26]

As menos densas são designadas de quilomicras que se formam nos enterócitos a partir dos lípidos da dieta. São constituídos cerca de 90% por triglicerídeos.[26]

Já as lipoproteínas de densidade muito baixa (VLDL) são excretadas pelo fígado, incorporando o colesterol também neste produzido, pela via da enzima HMG-CoA-Redutase; os triglicerídeos nelas contidas são hidrolisados e transportados para tecidos como o adiposo e oxidadas em tecido cardíaco ou esquelético[26].

As lipoproteínas de densidade baixa (LDL) são o principal transportador de colesterol, levando-o aos locais onde este vai ser utilizado. No entanto, estas moléculas, devido ao seu tamanho menor do que o das anteriores, infiltram-se na intima das artérias e, por serem mais facilmente oxidáveis, contribuir para a aterogénese.[26]

Finalmente, as lipoproteínas de alta densidade (HDL), são de extrema importância pois realizam o transporte reverso do colesterol das células periféricas para o fígado, fundamental para a manutenção de um ambiente anti ateroesclerótico, já que têm um marcado efeito antioxidante. [26]

Para o metabolismo destas moléculas existe tanto um ciclo exógeno como um endógeno. O primeiro tem como base a formação de quilomicras a partir da dieta, nos enterócitcos, contendo apoproteina 48, que na corrente por ação das HDL se torna madura e vai ao encontro do tecido adiposo onde a lipoproteína lípase (LPL) faz hidrolise dos triglicerídeos dando origem a ácidos gordos livres que vão ser armazenados no tecido adiposo.[26]

Já o ciclo endógeno, inicia com a secreção de VLDL pelo fígado e o colesterol nele produzido, sendo a apoproteína B-100, a característica nestas. Esta encontra a LPL nos tecidos, que tem a ação acima descrita. Após este empobrecimento da molécula em triglicerídeos, volta ao fígado, e por ação da lípase hepática transforma-se em LDL, que ainda contém apo B-100. Assim, o colesterol é transportado para os locais

necessários, pela ligação das LDL aos seus recetores (LDLR), mas a quantidade excedente pode depositar nos vasos. Para contrariar este fenómeno, as HDL, formadas no fígado e inicialmente com forma discoide, são esterificadas pela enzima LCAT, que reconhece a sua apoproteína A-I, e a tornam-na esférica e recebem desta forma o colesterol para este retornar ao fígado, o que consiste no já referido transporte reverso.[26]

Apesar deste ciclo eficiente, a existência de fenómenos inadequados ao seu funcionamento verifica-se. Fazem parte destes a oxidação das HDL e impedimento do transporte reverso, que é também provocada pela enzima CETP que transfere novamente o colesterol das HDL para as LDL e a existência de macrófagos nos ambientes ateroescleróticos que contêm recetores para LDL oxidadas e acumulam mais colesterol no local.[26]

Assim, a monitorização dos níveis de lipoproteínas é essencial para a prevenção de eventos cardiovasculares. Para isto, foram estabelecidos valores as partir dos quais se consideram os valores desajustados, presentes na tabela 5.[26]

Tabela 5- Valores colesterol inapropriados[52]

	Inapropriado
Colesterol Total	>240 mg/dl
Colesterol LDL	>160 mg/dl
Colesterol HDL	<40 e >60 mg/dl
Triglicerídeos	>200 mg/dl

Quando estes valores atingem níveis como os acima mencionados, sob certas condições, estamos perante dislipidemias.[26]

Estas podem ser de carácter primário, de origem genética, o que é o caso da hipercolesterolemia familiar (HF). Trata-se de uma doença genética autossómica dominante, em que os indivíduos apresentam colesterol total maior ou igual a 290 mg/dl e colesterol LDL maior que 190 mg/dl, triglicerídeos normais e apoproteína B aumentada.[26]

Já as dislipidemias de carácter secundário estão associadas à dieta e estilo de vida[26]. Alimentos com grandes quantidades de gordura, principalmente saturada, como carnes e seus derivados como chouriço e outros fumeiros e enchidos, produtos lácteos como manteiga, natas e ainda bolos e outros produtos pasteleiros, são os principais responsáveis nesta ação. Isto constitui um obstáculo na manutenção dos níveis nos portugueses, já que muita da gastronomia tem por base estes produtos.[51]

Um estudo realizado em 2019, pelo Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, deu uma prevalência de 31,3% para a existência de colesterol total superior a

240 mg/dl, e 56,3 % acima de 200 mg/ml, que já são considerados valores de alarme. Já a prevalência de colesterol LDL superior a 160 mg/dl foi de 31,5%. Estes dados mostram que este é um problema prevalente entre a população, visto o quão acrescem a ocorrência de eventos cardiovasculares.[52]

Segundo o mesmo instituto, foram identificados, em 2018, 815 portugueses portadores de Hipercolesterolemia Familiar, dos quais 30% crianças. No entanto, já que esta doença apresenta uma prevalência de 1/500, espera-se que cerca de 20 mil portugueses sofram da mesma, apresentando-se como um problema de subdiagnóstico de importante resolução, para a melhor monitorização dos níveis afetados nesta patologia e consequente menor risco cardiovascular característico nestes casos.[53]

2.2 Fármacos: Estatinas

De facto, a predominância de hipercolesterolemia na população reflete-se no crescente número de utentes com prescrição de fármacos para esta patologia. Estima-se que em Portugal 44,7% dos utentes dos cuidados de saúde com idade superior a 40 tomam Estatinas.[54]

As Estatinas constituem o grupo farmacoterapêutico mais bem estudado e usado para este fim. Os seus ensaios clínicos iniciais datam do início dos anos 90, o que se traduz na grande quantidade de estudos e revisões bibliográficas acerca das mesmas. Assim, os resultados favoráveis de eficácia e tolerabilidade provenientes destas publicações levaram a que estas fossem prescritas a nível mundial de forma crescente. [55,56]

Estes fármacos têm uma estrutura análoga à HMG-CoA, na qual atua a HMG-CoA redutase, originando o mevalonato, percursor do colesterol. Esta inibição competitiva por parte das Estatinas, bloqueando a ação da enzima, faz com que a síntese de colesterol *de novo* pelo fígado seja reduzida. Desta forma, a diminuição deste resulta no aumento da expressão do gene referente aos recetores LDL. Para isto acontecer, SREBPs, fatores de transcrição que se ligam ao elemento regulatório do esterol ligados à membrana, são clivados por uma protéase e translocados para o núcleo dos hepatócitos. Há um aumento da transcrição e consecutiva síntese de recetores LDL. Desta forma o colesterol, em vez de circular livremente na corrente sanguínea e exercer o seu efeito promotor de aterogénese, é captado, diminuindo os níveis de c-LDL de 20 a 55% dependendo da estatina usada e respetiva dose. Estudos sugerem ainda que esse decréscimo estará também ligado com a diminuição de VLDL, já que este necessita de colesterol para se formar, que iria depois formar LDL e por estes poderem ser reconhecidos pelos recetores LDL, devido à presença na sua

superfície de apo-E, que pode ser identificado por estes recetores, tal como a apo-B100.[26,27]

Por ser uma classe de primeira linha, foram surgindo cada vez mais fármacos que, apesar do mesmo mecanismo de ação, apresentam as suas peculiaridades na potência, farmacocinética e mesmo efeitos adversos.

Atualmente, segundo o INFOMED, existem 7 estatinas comercializadas em Portugal as quais: Atorvastatina, Fluvastatina, Lovastatina, Pitavastatina, Pravastatina, Rosuvastatina e Sinvastatina, todas comercializadas em várias doses.

De facto, as suas diferentes potências levam a uma diminuição proporcional dos níveis de c-LDL, agrupando os fármacos em três grupos, explícitos na tabela abaixo.

Tabela 6- Estatinas e a sua potência tendo em conta as diferentes doses (58)

Estatina	Baixa Intensidade Redução <30%	Média Intensidade Redução 30 a 50%	Alta Intensidade Redução >50%
Atorvastatina	-	10-20 mg	40-80 mg
Fluvastatina	20-40 mg	80 mg	-
Lovastatina	20 mg	40 mg	-
Pitavastatina	1 mg	2-4 mg	-
Pravastatina	10-20 mg	40-80 mg	-
Rosuvastatina	-	5-10 mg	20-40 mg
Sinvastatina	10 mg	20-40 mg	-

Para além disto, as estatinas diferem na forma como são formuladas. Enquanto a FLU, PIT, PRA, ROS e SIN são administradas na forma de ácido beta hidróxido, que inibe a HMG-CoA redutase, as restantes duas são apresentadas como pro-fármacos na forma de lactonas inativas, que no fígado se vão transformar na forma ativa correspondente. Apesar deste facto, todas elas sofrem extenso efeito de primeira passagem no fígado, principalmente executado pelos transportadores OATP1B1. Após este efeito, a sua biodisponibilidade varia 5 a 30%, exceto na pitavastatina que pode chegar aos 80%, e os metabolitos de todos, exceto fluvastatina e pravastatina, têm alguma atividade inibitória da HMG-CoaA redutase.[27,59] Completando a farmacocinética destes fármacos, o seu pico após administração é de 1 a 4 horas sendo o tempo de semi-vida o mesmo intervalo exceto na pitavastatina que é cerca de 11 horas e da atorvatatina e rosuvastatina, nas quais o tempo de semi-vida pode chegar a 20 horas. Pensa-se que isto tenha impacto, já que são estas as estatinas com maior efeito na

diminuição dos níveis de colesterol. A sua eliminação é maioritariamente hepática, culminando nas fezes.[27]

Apesar de controverso, muitas são as recomendações para a toma das estatinas pelos doentes ser feita à noite, já que a síntese de colesterol segue os ritmos circadianos e alcança o seu pico entre as 00h e as 06h. Assim, ao serem tomados a uma hora na qual o seu pico de ação coincidisse com o pico da produção de colesterol, o que é mais real nas estatinas com menor tempo de semi-vida, a redução deste será mais eficiente.[26,60] No entanto, para as estatinas com longo tempo de semi-vida, estudos mostram que a hora da sua toma será irrelevante, já que permanecem em circulação no corpo humano mais do que 24 horas.[61] Além disso, dados mostram que, quando tomadas à noite, as Estatinas podem ter entre 5 e 25% menos adesão, que quando tomadas pela manhã. Nestes casos, mesmo quando se trata de estatinas com tempo de semi-vida menor, o doente beneficiará mais se as tomar de manhã.[60]

Quanto a interações medicamentosas, é de notar que todas as estatinas sofrem metabolização extensa pela CYP34A e a fluvastatina pela CYP2C9. Assim, é necessária precaução com fármacos que possam também utilizar este sistema enzimático, pois as suas ações e efeitos terapêuticos podem ficar comprometidos. A ingestão de sumo de toranja é algo a ter em conta já que inibe esta enzima, e pode levar a um aumento dos níveis plasmáticos das estatinas.[62] Porém, a pitavastatina é uma exceção ao acima descrito, mostrando-se uma opção mais segura no que diz respeito a interações, já que tem pouca afinidade para as enzimas CYP, o que se traduz também na sua biodisponibilidade, bastante maior que as restantes[63].

2.3 Efeitos adversos

2.3.1 Hepatotoxicidade

Alguma hepatotoxicidade pode ocorrer com o uso destes fármacos. É possível ocorrer um aumento das aminotranferases até 3 vezes os valores normais, sem que isso seja uma razão para descontinuar a estatina. A incidência é de 1% parece estar relacionada com a dose; para além disso, um estudo realizado em 2021 concluiu que das estatinas ultilizadas, a atorvastatina é a que regista mais casos de dano hepático. Apesar de possível, esta é uma reação adversa rara. De 1987 a 2000, a FDA documentou apenas 30 casos de hepatotoxicidade por uso de estatinas. Desta forma, é recomendada a medição destas enzimas antes de o doente começar a terapêutica e posterior monitorização, principalmente em utentes com Esteatose hepática e Hepatite C pré-existente.[57,64,65]

2.3.2 Miopatia

A miopatia define-se como uma doença neuromuscular, que leva a que o/os musculo/s em questão estejam com a função comprometida por defeito nas fibras musculares e assim a contração e relaxamento dos mesmos não ocorre da forma que deveria. Esta pode ocorrer por deficiente desenvolvimento muscular, dano causado ou falta de componentes essenciais ao funcionamento. Os principais sintomas são dor, rigidez e fraqueza muscular, mas também espasmos. Estes sintomas ocorrem principalmente nas porções proximais, ou seja, na parte superior dos braços e pernas.[66,67]

Esta condição pode ocorrer de forma hereditária, congénita ou mesmo de forma adquirida, é o caso da miopatia adquirida pelo consumo de drogas ou medicamentes, miopatia tóxica, na qual se insere a causada por estatinas[67].

De facto, a destruição de células musculares pode acontecer com o uso destes fármacos, originando a miopatia, acima descrita[27]. Estes sintomas musculares associados às estatinas são o efeito adverso mais comum, e estima-se que aconteçam a 7 a 23% dos doentes a realizar tomas diárias e podem ocorrer desde pequenas mialgias com poucas ou nenhumas alterações analíticas até mesmo efeitos graves, apesar de raros como a rabdomiólise. No entanto, alguns autores questionam a casualidade desta associação já que estes sintomas são muito comuns na população em geral, principalmente com a idade. Já o ensaio STOMP, randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, ocorreu com a participação de 420 pacientes a tomar 80 mg de atorvastatina diariamente, ou placebo no caso de pertencerem a esse grupo, durante 6 meses. Efetivamente os resultados diferiram dos estudos observacionais realizados. Dos indivíduos a realizar a toma da estatina, 9,4% relataram a existência de mialgias, e do grupo placebo apenas 4,9% o fizeram. Apesar de o ratio ser menor do que o esperado, tendo em conta a toma muito difundida na população mundialmente, traduz-se num grande número absoluto de doentes que sofrem destes efeitos musculares adversos.[68]

Para além das queixas do doente, é também possível, devido a este dano, verificar do ponto de vista analítico a existência de alterações, neste caso um aumento nos valores da creatina cinase (CK).[26,57] Esta enzima, principalmente a isoforma CK-MM é um biomarcador clássico da função musculo-esquelética. A sua ação passa pela transferência de um grupo fosfato da creatina fosfato para o ADP, produzido na contração, permitindo a restauração de ATP nas células muscula esqueléticas, essenciais à sua atividade. Ao tratar-se de uma enzima citosólica, a destruição celular decorrente do dano, vai traduzir-se num aumento da sua concentração sérica.[69,70]

Apesar de marcar função muscular, no contexto de alteração dos valores por estatinas, o quão os valores estão aumentados e a presença ou não de sintomas podem ter diferentes significados.

Em grande parte dos doentes que sofrem de sintomas musculares, observa-se apenas um ligeiro aumento dos níveis de CK, menor do que 4 vezes os valores normais. Nestes casos, se o risco cardiovascular é baixo, é pertinente uma reconsideração do tratamento, sendo estratégias utilizadas a troca de estatinas, a diminuição da dose, ou mesmo a troca para outro tipo de medicação para o mesmo efeito. No entanto, nos doentes com alto risco cardiovascular, a inconveniência dos sintomas musculares pode não ser suficiente para fazer alterações na terapêutica.[68,71]

Nos casos em que os níveis de creatina cinase aumentam mais de 4 vezes o valor normal mas menos do que 10 e é acompanhada por sintomas musculares, é conveniente continuar a terapia com estatina se houver um risco cardiovascular acrescido, no entanto, monitorizando os níveis de CK, e caso estes ultrapassem 10 vezes o limite normal, a terapêutica deve ser parada, já está aumentado o risco de rabdomiólise. Se esta paragem resultar numa diminuição dos níveis enzimáticos, é adequada a introdução de uma estatina de menor dose.[68,69]

Efetivamente deve ser uma preocupação, o acontecimento de eventos de rabdomiolise, forma mais grave de mionecrose, quando há uma dor muscular severa acompanhada por sinais de mioglonuria e/ou níveis de CK 40 ou mais vezes superiores que o normal. Esta condição caracteriza-se pela lise em massa de células músculo-esqueléticas, com libertação do seu conteúdo o que gera uma mudança da composição do fluido extracelular, que pode levar a complicações noutros órgãos como é o caso do dano renal, sendo este um parâmetro de importante avaliação para proceder ao tratamento do doente. Estes eventos são raros, mas podem ser fatais. Entre 1987 e 2001, a FDA considerou 42 mortes por rabdomiolise pelo uso de estatinas, o que se traduz numa morte por 1 milhão de utilizadores.[27,68,31]

Por outro lado, o aumento ligeiro dos níveis de CK pode ocorrer sem ser acompanhado por sintomas musculares, relacionados com o uso dos fármacos ou mesmo por motivos distintos como traumas como exercício intenso, quedas, injeções intramusculares e outros exames médicos, ou condições como dano cardíaco e convulsões.[69]

Para além de o risco de os níveis acima descritos ser maior quanto maior a potência e a dose, estudos mostraram que a sinvastatina a 80 mg, é o fármaco que confere o maior risco de alteração dos valores de creatinina cinase. Esta dose não se encontra comercializada em Portugal, e nos Estados Unidos da America, a FDA estabeleceu que este fármaco deverá ser apenas utilizado em doentes com uma

hipercolesterolemia muito acentuada e consequente risco cardiovascular muito elevado, resistentes a outras terapêuticas e doses menores, que já recebam o tratamento há mais de 12 meses consecutivos sem sinais de miopatia. A introdução deste fármaco não está recomendada aos restantes doentes.[71,72]

O risco destes eventos para além do acima descrito, aumenta também com a inibição de fatores envolvidos no catabolismo das estatinas. Assim, a idade avançada, disfunção hepática, baixo peso e o uso de fármacos que interferem com o metabolismo hepático desta classe, são fatores de risco para a ocorrência de miopatia nas suas diferentes formas.[27]

De facto, a heterogenicidade dos sintomas, incidência de mialgias sobretudo na população mais velha, e falta de marcadores específicos, já que a CK pode estar elevada em diversas situações, para tal diagnóstico, as miopatias que resultam em sintomas musculares relacionados com a toma das estatinas, são algo difícil de caracterizar e de confirmar a relação causa-efeito.

Efetivamente, o mecanismo pelo qual ocorrem estas reações adversas é ainda controverso apesar das hipóteses formuladas, a maioria baseadas na disfunção mitocondrial e utilização desregulada da energia celular, apesar da falta de ensaios clínicos que as possam comprovar.

A primeira hipótese baseia-se no facto de a HMG-CoA redutase, ao ser inibida pelas estatinas e não permitir a síntese de colesterol, diminui consequentemente o coleterol sarcolemal. Sendo o sarcolema a membrana que constitui as células do tecido muscular estriado, ao haver um comprometimento na sua composição, a integridade destas células é posta em causa e a fluidez da membrana e canais iónicos alterada.[68,69]

O segundo e mais estudado mecanismo é a interferência nos níveis de Coenzima Q10. Esta, também conhecida como ubiquinona, é formada a partir do mavelonato, logo tem a sua produção prejudicada pelo uso destes fármacos. A CoQ10 é um co-fator participante no transporte de eletrões realizado na fosforilação oxidativa, comprometendo a transferência destes entre os complexos I, II e III da cadeia transportadora de eletrões, levando a disfunção da mitocondria. Este fenómeno levou à curiosidade da comunidade científica para a possibilidade da suplementação com CoQ10 poder diminuir as miopatias resultantes do uso das estatinas. No entanto, os estudos feitos até agora não são representativos por apresentarem muitas limitações.[68,69,73]

A diminuição de níveis de farnesil pirofosfato e geranil-geranil pirofosfato é também consequente da inibição da HMG-CoA redutase. Estes intermediários pernilados são essenciais no crescimento celular e autofagia e na presença destes fármacos, a falta destas moléculas poderá então levar a uma síntese proteica

comprometida e indução de apoptose resultando em atrofia muscular e seus sintomas. Um ensaio realizado em células de musculo liso de ratos na presença de estatinas, mostrou que houve inibição do fenómeno de pernilação, promovendo a apopotose.[68,69,74]

As estatinas podem aumentar a libertação de Ca^{2+} pelo retículo sarcoplasmático a partir dos recetores da rianodina (RYR) desregulando a sua homeostase e sinalização. Falhas na cadeia transportadora de eletrões e consequente despolarização levam à libertação de cálcio pelo poro permeabilidade transitória mitocondrial para o espaço citoplasmático. Esta sobrecarga obriga à libertação anteriormente descrita. Fenómenos semelhantes a estes foram observados em biópsias de músculo esquelético humano, dando algum suporte a esta teoria. Para além disso, a hipótese que a homeostase do cálcio desregulada pode ocorrer por um aumento dos recetores RYR, é fundamentada através de experiências em biopsias de musculo humano de doentes com dano muscular induzido pela estatinas, que mostraram um aumento da expressão do mRNA que os codifica.[68,69,75,76]

No uso destes fármacos, pode ainda estar comprometida a β-oxidação, processo essencial para o funcionamento correto deste organelo.[69]

Deste modo, percebemos que, apesar de pouco comprovadas e com necessidade de estudos com amostras mais representativas e menos limitações, as hipóteses centram-se na importância da mitocôndria no funcionamento do sistema musculo esquelético e as consequências neste da sua desregulação.

Para além destes mecanismos, no entanto raro, é possível o desenvolvimento de Miopatia Necrotizante Imuno-Mediada (IMNM). Neste caso, pensa-se que as estatinas aumentem a capacidade de formação de anticorpos anti-HMG-CoA redutase, pois ao estar mais expressa no tecido muscular, a HMG-CoA-redutase tem epitopes que, ao serem processados pelas células apresentadoras de antigénios, desencadeiam uma reação auto-imune, onde o complexo I de histocompatibilidade se encontra supra regulado. Apesar de ser um campo em estudo, e alguma percentagem de indivíduos com IMNM nunca tenha realizado tratamento com estatinas, a presença do gene HLA-DRB1*11: 01 parece constituir um fator de risco para o desenvolvimento desta doença. Para além dos sintomas musculares, pela destruição de fibras do mesmo com invasão de macrófagos, provocando miofagocitose, sintomas extra musculares como rash, artrite, síndrome de Raynauds, já foram reportados.[69,77,78]

2.4. Conclusão

A toma de estatinas é muito proeminente na população mundial. Por essa razão, os efeitos adversos, mesmo os mais raros, como a rabdomiolise, conseguem ter expressão de forma a realizar-se uma relação causa-efeito com a toma das mesmas.

A comunicação com os utentes na farmácia é essencial para perceber a gravidade desses efeitos e alertar para a possível necessidade de avaliação médica para gestão dos sintomas, ou mesmo a mudança de estatina em casos de maior gravidade. De facto, a falta de adesão a estes fármacos, em 65% dos casos, é devida aos sintomas musculares que provocam, o que é de evitar na terapêutica para diminuição dos níveis de colesterol, já que o mau controlo deste parâmetro acrescenta um risco cardiovascular acentuado e a consequente mortalidade por eventos relacionados com o mesmo.[27]

Bibliografia

1. Shoop WL, Hartline EJ, Gould BR, Waddell ME, McDowell RG, Kinney JB, Lahm GP, Long JK, Xu M, Wagerle T, Jones GS, Dietrich RF, Cordova D, Schroeder ME, Rhoades DF, Benner EA, Confalone PN. Discovery and mode of action of afoxolaner, a new isoxazoline parasiticide for dogs. Vet Parasitol. 2014 Apr 2;201(3-4):179-89. doi: 10.1016/j.vetpar.2014.02.020. Epub 2014 Mar 14. PMID: 24631502.

2. European Medicines Agency,. Resumo das Características do Medicamento. Nexgard Spectra

3. Drag M, Saik J, Harriman J, Letendre L, Yoon S, Larsen D. Safety evaluation of orally administered afoxolaner and milbemycin oxime in eight-week-old dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2017 Oct;40(5):447-453. doi: 10.1111/jvp.12375. Epub 2016 Nov 27. PMID: 27891622.

4. Bourdon F, Lecoeur M, Leconte L, Ultré V, Kouach M, Odou P, Vaccher C, Foulon C. Evaluation of Pentravan®, Pentravan® Plus, Phytobase®, Lipovan® and Pluronic Lecithin Organogel for the transdermal administration of antiemetic drugs to treat chemotherapy-induced nausea and vomiting at the hospital. Int J Pharm. 2016 Dec 30;515(1-2):774-787. doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.11.014. Epub 2016 Nov 5. PMID: 27826027.

5. Polonini HC, Brandão MA, Ferreira AO, Ramos C, Raposo NR. Evaluation of percutaneous absorption performance for human female sexual steroids into pentravan cream. Int J Pharm Compd. 2014 Jul-Aug;18(4):332-40. PMID: 25474862.

6. Wertz PW. Lipids and barrier function of the skin. Acta Derm Venereol Suppl (Stockh). 2000;208:7-11. doi: 10.1080/000155500750042790. PMID: 10884933.

7. Fagron. Ficha Técnica Petravan. 2017

8. BGP Products, Unipessoal Lda. Resumo das Características do Medicamento. Dymista Suspensão para pulverização nasal

9. Associação Nacional de Farmácias. Fluxograma Rinite Alérgica. 2018

10. Passàli D, Salerni L, Passàli GC, Passàli FM, Bellussi L. Nasal decongestants in the treatment of chronic nasal obstruction: efficacy and safety of use. Expert Opin Drug Saf. 2006 Nov;5(6):783-90. doi: 10.1517/14740338.5.6.783. PMID: 17044805.

11. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene Lda. Resumo das Características do Medicamento. Vibrocil Solução para inalação por nebulização

12. Laboratórios Atral, S.A Resumo das Características do Medicamento. Rinerge Solução para inalação por nebulização

13. Opella Healthcare Portugal, Unipessoal Lda Resumo das Características do Medicamento. Rhinospray Solução para pulverização nasal

14. GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Produtos para a Saúde e Higiene Lda. Resumo das Características do Medicamento. Vibrocil Actilong Solução para inalação por nebulização

15. A. Simón. Rinite Não-Alérgica. Centro de Informação do Medicamento. 2021

16. Centro Hospitalar de Trás-Os-Montes e Alto Douro. Instituição [online] Disponível em https://www.chtmad.min-saude.pt/instituicao/ [Acedido a 20 de julho de 2022]

17. Manual de Qualidade CHTMAD. 2022

18. Orientações para revisão de medicação. Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos. Ordemfarmaceuticos.pt 2021 [online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/orm_of.pdf

19. A Consulta Farmacêutica e a Telefarmácia. Boletim do Centro de Informação do Medicamento (CIM), jul-set 2021. Ordemfarmaceuticos.pt. 2021. [online] Disponível em: <https://ordemfarmaceuticos.pt/>

20. Implementação de Teleconsulta. Divulgar de Iniciativas em Farmácia Hospitalar (difh). Difh.ordemfarmaceuticos.pt. 2021 [online] Disponivel em: http://difh.ordemfarmaceuticos.pt/gpis/implementacao-de-teleconsulta-farmaceutica/

21. Bryan R, Aronson JK, Williams A, Jordan S. The problem of look-alike, sound-alike name errors: Drivers and solutions. Br J Clin Pharmacol. 2021 Feb;87(2):386-394. doi: 10.1111/bcp.14285. Epub 2020 Apr 20. PMID: 32198938.

22. Lizano-Díez I, Figueiredo-Escribá C, Piñero-López MÁ, Lastra CF, Mariño EL, Modamio P. Prevention strategies to identify LASA errors: building and sustaining a culture of patient safety. BMC Health Serv Res. 2020 Jan 29;20(1):63. doi: 10.1186/s12913-020-4922-3. PMID: 31996197; PMCID: PMC6988319.

23. Direção Geral da Saúde, Norma nº020/2014, de 30/12/2014. Medicamentos com nome ortográfico, fonético ou aspeto semelhantes.

24. Takeda Manufacturing Austria. Resumo das Características do Medicamento. Kiovig Solução para perfusão

25. Octapharma - Produtos Farmacêuticos Lda. Resumo das Características do Medicamento. Octagam Solução para perfusão

26. Katzung, B., Trevor, A., Masters, S.,. Basic & Clinical Pharmacology. 14ª edição. McGraw-Hill Education. 2018

27. Brunton, L., **Hilal-Dandan, R., Knollmann**, B. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13ª edição, McGraw-Hill Education 2018

28. Jiang G, Zhang BB. Glucagon and regulation of glucose metabolism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003 Apr;284(4):E671-8. doi: 10.1152/ajpendo.00492.2002. PMID: 12626323.

29. Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Jun;4(6):525-36. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00482-9. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26876794.

30. Huang X, Liu G, Guo J, Su Z. The PI3K/AKT pathway in obesity and type 2 diabetes. Int J Biol Sci. 2018 Aug 6;14(11):1483-1496. doi: 10.7150/ijbs.27173. PMID: 30263000; PMCID: PMC6158718.

31. Ghoshal K, Bhattacharyya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. World J Diabetes. 2015 Feb 15;6(1):151-66. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.151. PMID: 25685286; PMCID: PMC4317307.

32. Nguyen TMD. Adiponectin: Role in Physiology and Pathophysiology. Int J Prev Med. 2020 Sep 3;11:136. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_193_20. PMID: 33088464; PMCID: PMC7554603.

33. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. Mol Metab. 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33068776; PMCID: PMC8085572.

34. Triplitt C, Chiquette E. Exenatide: from the Gila monster to the pharmacy. J Am Pharm Assoc (2003). 2006 Jan-Feb;46(1):44-52; quiz 53-5. doi: 10.1331/154434506775268698. PMID: 16529340.

35. Leon N, LaCoursiere R, Yarosh D, Patel RS. Lixisenatide (Adlyxin): A Once-Daily Incretin Mimetic Injection for Type-2 Diabetes. P T. 2017 Nov;42(11):676-711. PMID: 29089722; PMCID: PMC5642155.

36. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. Front Endocrinol (Lausanne). 2020 Apr 3;11:178. doi: 10.3389/fendo.2020.00178. PMID: 32308645; PMCID: PMC7145895.

37. Del Prato S, Kang J, Trautmann ME, Stewart J, Sorli CH, Derwahl M, Soto A, Yoon KH. Efficacy and safety of once-monthly efpeglenatide in patients with type 2 diabetes: Results of a phase 2 placebo-controlled, 16-week randomized dose-finding study. Diabetes Obes Metab. 2020 Jul;22(7):1176-1186. doi: 10.1111/dom.14020. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32128957; PMCID: PMC7383886.

38. Hanmi Pharmaceutical. Lapscovery Tecnology. Hamni Website [Online] Disponível em: https://www.hanmipharm.com/ehanmi/handler/Rnd-ProjectLapscovery [Acedido a 10 de agosto de 2022]

39. Uccellatore A, Genovese S, Dicembrini I, Mannucci E, Ceriello A. Comparison Review of Short-Acting and Long-Acting Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. Diabetes Ther. 2015 Sep;6(3):239-56. doi: 10.1007/s13300-015-0127-x. Epub 2015 Aug 14. PMID: 26271795; PMCID: PMC4575308.

40. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, Xue H, Liu Y, Zhang Y. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Aug 23;12:721135. doi: 10.3389/fendo.2021.721135. PMID: 34497589; PMCID: PMC8419463.

41. Filippatos TD, Panagiotopoulou TV, Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. Rev Diabet Stud. 2014 Fall-Winter;11(3-4):202-30. doi: 10.1900/RDS.2014.11.202. Epub 2015 Feb 10. PMID: 26177483; PMCID: PMC5397288.

42. Alves C, Batel-Marques F, Macedo AF. A meta-analysis of serious adverse events reported with exenatide and liraglutide: acute pancreatitis and cancer. Diabetes Res Clin Pract. 2012 Nov;98(2):271-84. doi: 10.1016/j.diabres.2012.09.008. Epub 2012 Sep 23. PMID: 23010561.

43. Victoza. Possible Side Effects. Victoza (liraglutide) injection 1.2 mg or 1.8 mg. 2021 [online] Disponivel em: <https://www.victoza.com/faq/Possible-side-effects.html> [Acedido a 10 setembro 2022].

44. Morton GJ, Schwartz MW. The NPY/AgRP neuron and energy homeostasis. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 Dec;25 Suppl 5:S56-62. doi: 10.1038/sj.ijo.0801915. PMID: 11840217.

45. Joly-Amado A, Cansell C, Denis RG, Delbes AS, Castel J, Martinez S, Luquet S. The hypothalamic arcuate nucleus and the control of peripheral substrates. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2014 Oct;28(5):725-37. doi: 10.1016/j.beem.2014.03.003. Epub 2014 Apr 4. PMID: 25256767.

46. Kastin AJ, Akerstrom V, Pan W. Interactions of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) with the blood-brain barrier. J Mol Neurosci. 2002 Feb-Apr;18(1-2):7-14. doi: 10.1385/JMN:18:1-2:07. PMID: 11931352.

47. Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. Diabetes Metab J. 2020 Dec;44(6):802-818. doi: 10.4093/dmj.2020.0258. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33389955; PMCID: PMC7801751.

48. Mauer Y, Parker M, Kashyap SR. Antiobesity drug therapy: An individualized and comprehensive approach. Cleve Clin J Med. 2021 Aug 2;88(8):440-448. doi: 10.3949/ccjm.88a.20080. PMID: 34341028.

49. Jensterle M, Janež A. Glucagon Like Peptide 1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. Horm Res Paediatr. 2021 Dec 1. doi: 10.1159/000521264. Epub ahead of print. PMID: 34852347.

50. Ryan DH. Next Generation Antiobesity Medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrumab: What do They Mean for Clinical Practice? J Obes Metab Syndr. 2021 Sep 30;30(3):196-208. doi: 10.7570/jomes21033. PMID: 34518444; PMCID: PMC8526285.

51. Ferreira, J,. *Alimentação e Colesterol - Fundação Portuguesa Cardiologia*. [online] Disponivel em: <http://www.fpcardiologia.pt/alimentacao-e-colesterol/> [Acedido em 3 agosto de 2022].

52. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. Lisboa 2019 [Online] Disponivel em: < https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf> [Acedido em 13 de agosto de 2022]

53. *Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Hipercolesterolemia Familiar continua subdiagnosticada em Portugal* - Insa.min-saude.pt.. 2019 [online] Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/hipercolesterolemia-familiar-continua-subdiagnosticada-em-portugal/> [Acedido em 23 agosto de 2022].

54. Cortez-Dias N, Robalo Martins S, Belo A, Fiúza M; Caracterização do perfil lipídico nos utentes dos cuidados de saúde primários em Portugal Rev Port Cardiol. 2013 Dec;32(12):987-96. Portuguese. doi: 10.1016/j.repc.2013.06.008. Epub 2013 Nov 23. PMID: 24280078.

55. Rosenson, R., Cannon, C., Patient education: High cholesterol and lipid treatment options (Beyond the Basics) UpToDate 2021 [Online] Disponivel em: https://www.uptodate.com/contents/high-cholesterol-and-lipid-treatment-options-beyond-the-basics/print [Acedido a 31 de agosto de 2022]

56 Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Jan 31;2013(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5. PMID: 23440795; PMCID: PMC6481400.

57. Fookes,. C. Statins. Drugs.com 2018 [Online] Disponível em: <https://www.drugs.com/drug-class/hmg-coa-reductase-inhibitors.html> [Acedido a 1 de setembro de 2022]

58. Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2016 Nov 15;316(19):2008-2024. doi:

10.1001/jama.2015.15629. Erratum in: JAMA. 2020 Feb 18;323(7):669. PMID: 27838722.

59. Kowa Pharmaceutical Europe GmbH. Resumo das Características do Medicamento. Pitavastatina 1 mg comprimido

60. Wright DF, Pavan Kumar VV, Al-Sallami HS, Duffull SB. The influence of dosing time, variable compliance and circadian low-density lipoprotein production on the effect of simvastatin: simulations from a pharmacokinetic-pharmacodynamic model. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2011 Dec;109(6):494-8. doi: 10.1111/j.1742-7843.2011.00757.x. Epub 2011 Aug 8. PMID: 21733123.

61. Awad K, Serban MC, Penson P, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, Rizzo M, Howard G, Lip GYH, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. J Clin Lipidol. 2017 Jul-Aug;11(4):972-985.e9. doi: 10.1016/j.jacl.2017.06.001. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28826569.

62. HUFFMAN, G., *Which Statin Is the Best Choice for Which Patient?*. Aafp.org. 2022 [online] Disponivel em : <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2002/0315/p1211.html> [Acedido a 1 setembro 2022].

63. Kajinami K, Takekoshi N, Saito Y. Pitavastatin: efficacy and safety profiles of a novel synthetic HMG-CoA reductase inhibitor. Cardiovasc Drug Rev. 2003 Fall;21(3):199-215. doi: 10.1111/j.1527-3466.2003.tb00116.x. PMID: 12931254.

64. Sikka P, Saxena KK, Kapoor S. Statin Hepatotoxicity: Is it a Real Concern? Heart Views. 2011 Jul;12(3):104-6. doi: 10.4103/1995-705X.95065. PMID: 22567196; PMCID: PMC3345140.

65. Saha A, Garg A. Severe Liver Injury Associated With High-Dose Atorvastatin Therapy. J Investig Med High Impact Case Rep. 2021 Jan-Dec;9:23247096211014050. doi: 10.1177/23247096211014050. PMID: 33966478; PMCID: PMC8114276.

66. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Myopath. Ninds.nih.gov... 2022 [online] Disponivel em: <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/myopathy> [Acedido a 10 September 2022].

67. Verywell Health. *What to Expect After a Myopathy Diagnosis*. 2022 [online] Disponível em: <https://www.verywellhealth.com/what-to-expect-after-a-myopathy-diagnosis-4135967#toc-myopathy-symptoms> [Acedido em 10 setembro 2022].

68. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, Roden M, Stein E, Tokgözoğlu L, Nordestgaard BG, Bruckert E, De Backer G, Krauss RM, Laufs U, Santos RD, Hegele RA, Hovingh GK, Leiter LA, Mach F, März W, Newman CB, Wiklund O, Jacobson TA, Catapano AL, Chapman MJ, Ginsberg HN; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin

therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J. 2015 May 1;36(17):1012-22. doi: 10.1093/eurheartj/ehv043. Epub 2015 Feb 18. PMID: 25694464; PMCID: PMC4416140.

69. Janssen L, Allard NAE, Saris CGJ, Keijer J, Hopman MTE, Timmers S. Muscle Toxicity of Drugs: When Drugs Turn Physiology into Pathophysiology. Physiol Rev. 2020 Apr 1;100(2):633-672. doi: 10.1152/physrev.00002.2019. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751166.

70. Brancaccio P, Lippi G, Maffulli N. Biochemical markers of muscular damage. Clin Chem Lab Med. 2010 Jun;48(6):757-67. doi: 10.1515/CCLM.2010.179. PMID: 20518645.

71. Stolcpart RS, Olson KL, Delate T, Rasmussen J, Rehring TF, Merenich JA. The risk for significant creatine kinase elevation with statins. Am J Cardiovasc Drugs. 2010;10(3):187-92. doi: 10.2165/11536130-000000000-00000. PMID: 20524720.

72. U.S. Food and Drug Administration. *New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor*. 2011. [online] Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-restrictions-contraindications-and-dose-limitations-zocor> [Acedido em 15 agosto de 2022].

73. Kennedy C, Köller Y, Surkova E. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. Atherosclerosis. 2020 Apr;299:1-8. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.006. Epub 2020 Mar 7. PMID: 32179207.

74. Guijarro C, Blanco-Colio LM, Ortego M, Alonso C, Ortiz A, Plaza JJ, Díaz C, Hernández G, Egido J. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase and isoprenylation inhibitors induce apoptosis of vascular smooth muscle cells in culture. **Circ Res** 83: 490–500, 1998. doi:10.1161/01.RES.83.5.490

75. Sirvent P, Fabre O, Bordenave S, Hillaire-Buys D, Raynaud De Mauverger E, Lacampagne A, Mercier J. Muscle mitochondrial metabolism and calcium signaling impairment in patients treated with statins. **Toxicol Appl Pharmacol** 259: 263–268, 2012. doi:10.1016/j.taap.2012.01.008.

76. Mohaupt MG, Karas RH, Babiychuk EB, Sanchez-Freire V, Monastyrskaya K, Iyer L, Hoppeler H, Breil F, Draeger A. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. **CMAJ** 181: E11–E18, 2009. doi:10.1503/cmaj.081785.

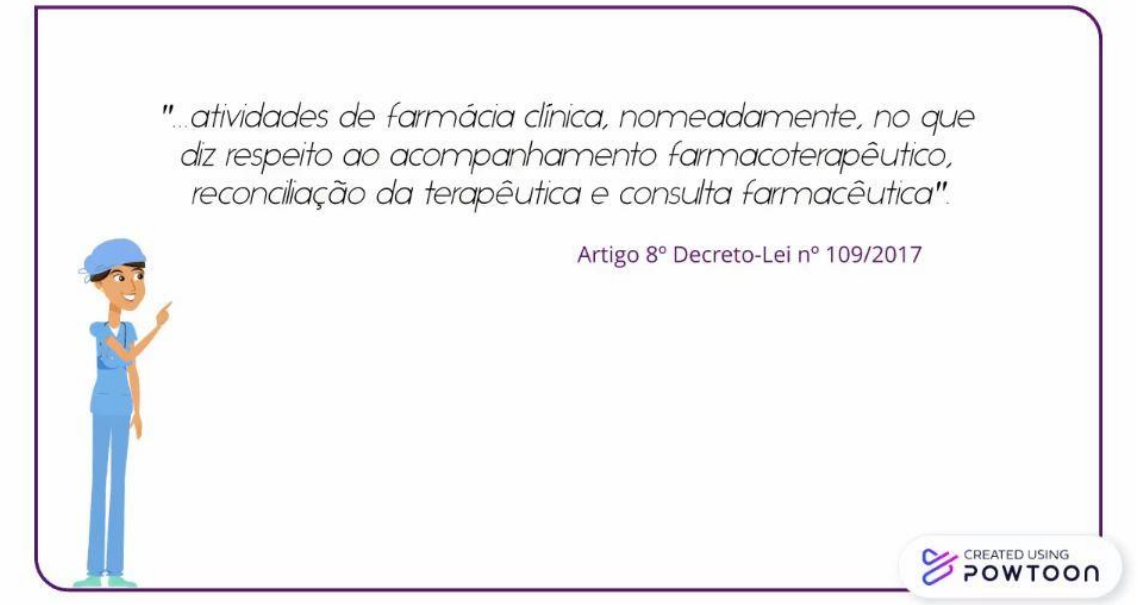
77. Mohassel P, Mammen AL. Anti-HMGCR myopathy. **J Neuromuscul Dis** 5: 11–20, 2018. doi:10.3233/JND-170282.

78. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Toxic myopathies. Neurol Clin. 2014 Aug;32(3):647-70, viii. doi: 10.1016/j.ncl.2014.04.009. PMID: 25037083; PMCID: PMC4346323.

Anexos

Anexo 1: A Consulta Farmacêutica e a Telefarmácia





Papel imprescindível do farmacêutico na equipa multidisciplinar

na história, avaliação e gestão da medicação

RESPONSABILIDADE

PREVENÇÃO

de problemas relacionados com a medicação

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS 1835

SNS 24

CREATED USING POWTOON

Papel imprescindível do farmacêutico na equipa multidisciplinar

na história, avaliação e gestão da medicação

RESPONSABILIDADE

DETEÇÃO

de problemas relacionados com a medicação

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS 1835

SNS 24

CREATED USING POWTOON

Papel imprescindível do farmacêutico na equipa multidisciplinar

na história, avaliação e gestão da medicação

RESPONSABILIDADE

RESOLUÇÃO

de problemas relacionados com a medicação

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS 1835

SNS 24

CREATED USING POWTOON

O valor da assistência farmacêutica continua a crescer, mostrando efeitos positivos nos

"patient outcomes"

e

benefícios económicos.





CREATED USING POWTOON

Medicamentos



→ curar, prevenir ou diagnosticar **doenças**

→ diminuir **sintomas**

Eficazes mas, por vezes, difíceis de usar!

- Esquemas terapêuticos complexos;
- Polimedicação;
- Envelhecimento da população;
- Recursos reduzidos nos sistemas de saúde

CREATED USING POWTOON

Revisão sistemática da medicação

em consulta farmacêutica

1. Recolha de informação necessária: diagnósticos e resultados laboratoriais;
2. Revisão de diagnósticos e medicação (interações e posologias);
3. Revisão da alfabetização do doente;
4. Avaliação da gestão dos medicamentos e da sua adesão;
5. Organização de visitas de acompanhamento;
6. Comunicação com os profissionais de saúde envolventes.



CREATED USING POWTOON

Modelo CMO

Sociedade espanhola da farmácia hospitalar

Três Pilares

"Capacidade
Motivação
Oportunidade"

CREATED USING POWTOON

Capacidade

Cada doente tem necessidades distintas, sendo necessária, sempre, uma **intervenção individualizada.**

Motivação

Capacidade de estabelecer e cumprir **objetivos** a curto e longo prazo.

- A perda de motivação condiciona os resultados em saúde**!**

Oportunidade

Proximidade com o doente como **cuidado contínuo**.

→ Papel indispensável da tecnologia.



CREATED USING POWTOON

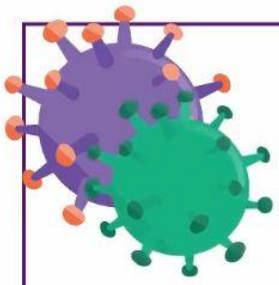
... a teleconsulta.
por telefone.
por vídeo.



Objetivo: facilitar o acesso a cuidados de saúde aos utentes que se encontram geograficamente longe dos locais de prestação de cuidados.

Como alternativa a consultas presenciais, é fundamental a **identificação** correta do doente e o **domínio** de técnicas de comunicação

CREATED USING POWTOON



A Pandemia por **SARS-CoV-2** veio incentivar alternativas, levando a um aumento da oferta de teleconsulta.

UMA NOVA REALIDADE

Proatividade do farmacêutico clínico na procura de novos modelos de trabalho permitindo:

melhor acompanhamento e proximidade ao utente.



CREATED USING POWTOON

Anexo 2- Agonistas GLP-1

U.PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Agonistas GLP-1:

Diabetes Mellitus Tipo 2 e Uso Off-Label

Índice

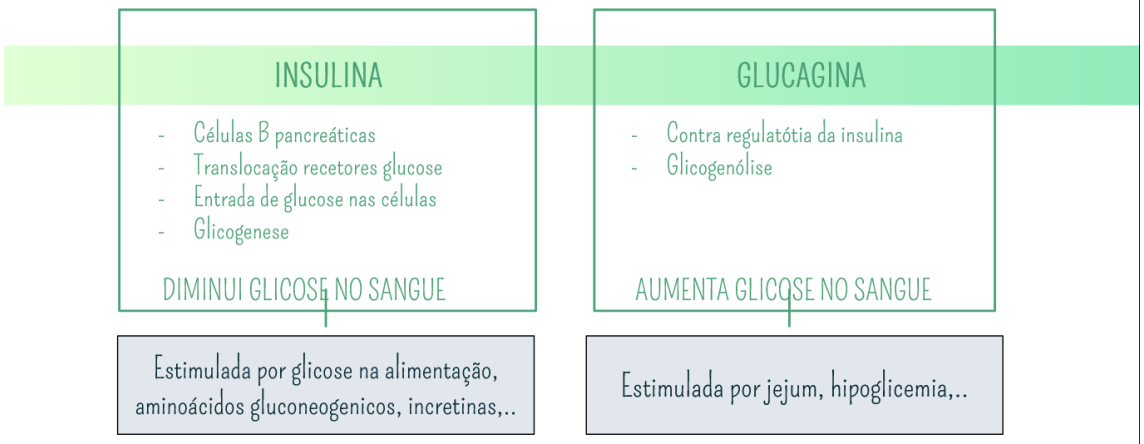
01 Diabetes Mellitus tipo 2

02 Agonistas GLP-1

03 Uso na perda de peso

01

Diabetes Mellitus Tipo 2



GIP

GLP-1

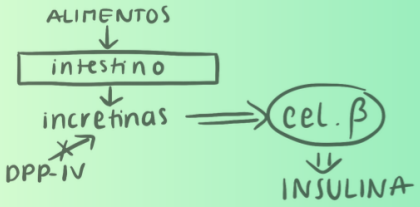
DPP-IV — DEGRADAÇÃO RÁPIDA DAS INCRETINAS

Incretinas

Estimulação células B pancreáticas = ação insulinotrópica

Hormonas intestinais libertadas em resposta à alimentação pelas células K e L com efeito dependente da glicose na produção de insulina, estimulando-a

Mesmo sem estimulação glicose estão presentes em níveis basais



Eixo entero-insular

DM2:

mesmo com níveis normais
células não respondem à ação

+ resistência à insulina
não há aumento da produção

- tolerância à glucose após refeições

HIPERGLICEMIA

- INSULINA
+ GLUGAGINA

alterações glicose mesmo em jejum

-Glicogénese
\+ Gliconeogenese
\+ Glicogenólise

⚠ Fatores de risco

- Hereteriedade (70-80% gemeso com concordância genética)
- Estilo de vida - 80% DM2 tem excesso de peso -> OBESIDADE

Obesidade → Alimentação calórica rica em glicose e ácidos gordos

Têm + adipócitos

Metabolismo bastante regulado pela insulina pela via PIK3/AKT:

- Captação glicose e AGs
- Logo são sensibilizador à insulina

Capacidade endócrina: ADIPONECTINA → Citocina anti-inflamatória- inibe TNF e IL-8 que estão envolvidos em processos inflamatórioa

MAS esta está diminuida na obesidade

+ INFLAMAÇÃO
STRESS DOS TECIDOS

INSULITE AUTO-INFLAMATÓRIA

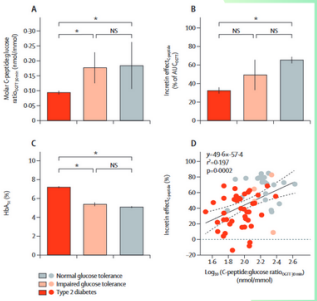


02

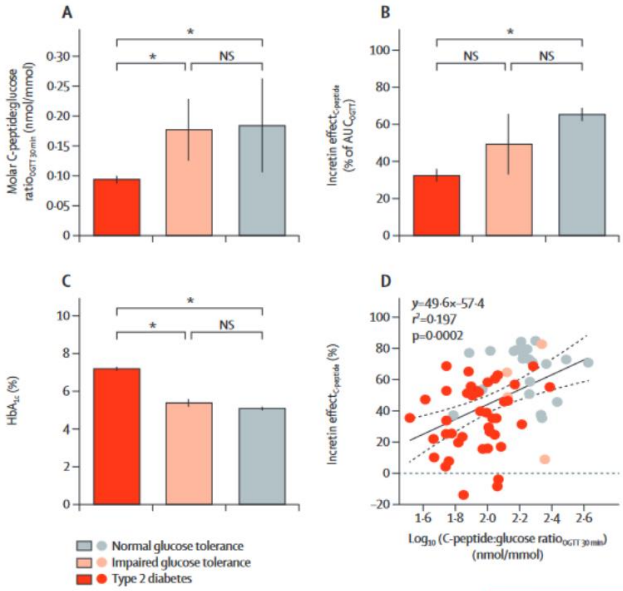
Agonistas GLP-1

Agonistas GLP-1

- Ação insulinotrópica
- Atrasam esvaziamento gástrico
- Inibem secreção glucagina
- **Forma de compensar o efeito incretina diminuído em DM2**



- massa células B
-efeito mesmo a secreção não estando comprometida



EXENATIDO

Exedina-4: veneno mostro de gila

- Tem 39 aminoácidos

↓

modificação de uma Ala por Gly → Resistência DPP-IV



Baixo tempo semi-vida -> administração diária

Pico às 2 horas e tempo de semi-vida 2,4 horas

↓

Formulação libertação porlongada fármaco revestido em microsferas



LIRAGLUTIDO

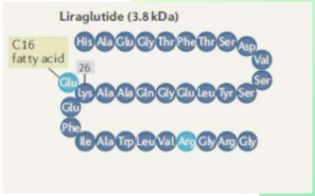
modificação com um ácido gordo → Ligação à albumina

↓

reservatório

tempo de semi-vida 13 horas → 0,6 a 1,8 mg

Toma diária









DULAGLUTIDO

2 MOLÉCULAS ligadas por IgG4

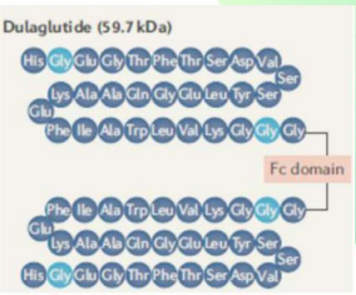
↓

Tempo semi-vida 5 dias

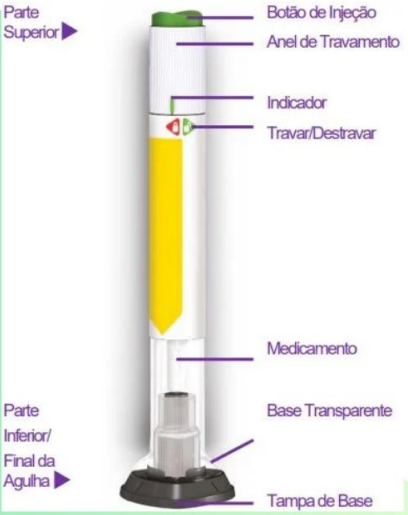
↓

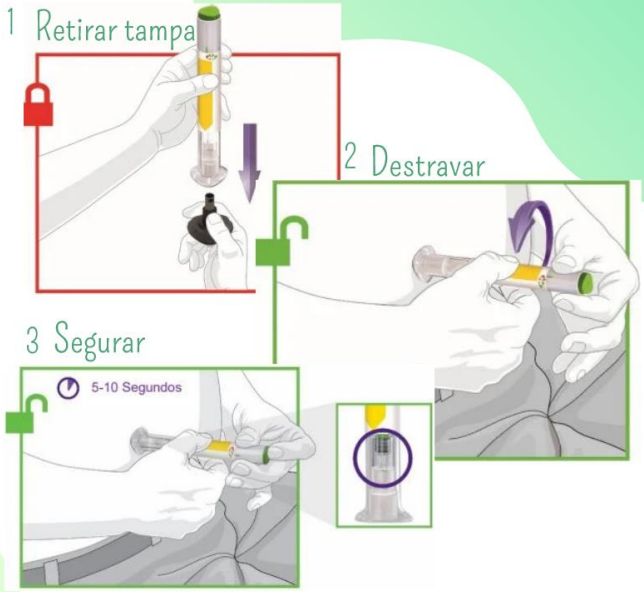
Administração semanal

0,75 a 1,5 mg









SEMAGLUTIDO

Semelhante a liraglutido- ácido gordo

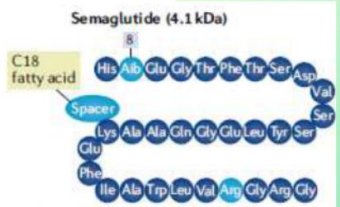
↓

Ainda maior ligação à albumina

↓

Tempo semi-vida 165 horas- cerca de 7 dias

→ 0,5 a 1 mg semanalmente









Curta ação

- Exenatido
- Lixisenatido

- Maior desaceleramento do esvaziamento gástrico
- Manutenção glicémica pós pandrial

↓

Glicose absorvida mais lentamente

Entre injeções concentrações atingem níveis basais

Longa ação

- Liraglutido
- Exenatido semanal
- Albiglutido
- Dulaglutido
- Semaglutido

Exposição contínua → Estimulação constante da produção de insulina
Redução HabC1 (%)

Menos ação no esvaziamento do estomago- taquifilaxia

Combinações mais comuns



Agonista GLP-1 + Metformina

Agonistas GLP-1 + Biguanidas

Agonistas GLP-1 + Insulina basal

- Falta de controlo pós pandrial com insulina basal
  Ou
- Agonista GLP-1 não suficiente

Efeitos Adversos

Náuseas e Vomitos



50%

Devido a:

- atraso no esvaziamento gástrico
- ativação centros neuronais responsáveis por saciedade e motilidade

\+ Acentuado no pico da ação
Vai diminuido com o passar do tempo em terapeutica

Pancreas



Pancreatite aguda

Doente atento a sinais como dor abdominal progressiva e vomitos

Perda de pedo





Estes fármacos estão contra-indicados em indivíduos com história familiar de carcinoma medular da tiroide.

03

Uso na perda de peso

Perda de peso

Hipotálamo → Nucleus arcuate com neurónios que produzem

- Neuropéptidos SNC **catabólicos** NPY e AgRP → Reduzem gasto energético. Aumentam ingestão de alimentos por aumento do apetite. BALANÇO ENERGÉTICO NEGATIVO
- Neuropéptidos SNC **anabólicos** POMC-alfa-MSH → BALANÇO ENERGÉTICO POSITIVO. Estimulados quando há baixa de insulina, em jejum para obter enrgia atraves da gordura corporal

Neuropéptidos catabólicos



Neuropeptido Y

36 aminoácidos

- Aumento do consumo alimentar
- Menos ação termogénica do tecido adiposo

Menos gasto de energia

Mercury

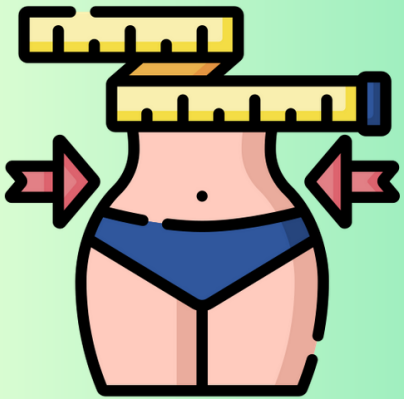
132 aminoácidos

- Inibe alfa-MSH (anabólico) por ser antagonista dos seus recetores

Menos gasto de energia

ESTÃO CO-LOCALIZADOS

Além da atividade anabólica inibem a atividade catabólica



No uso de agonistas GLP-1

Fármaco passa BHE por difusão passiva
e diminuem o apetite por ativar POMC
e inibição da via NYP/AgRP

\+ saciedade
\- consumo de alimentos

Diferentes doses -> Diferentes impactos na perda de peso

Dose elevada
Saturação das enzimas degradantes
Maior penetração da BHE

Ação no controlo do apetite

Dose baixa
Mais eficaz na redução da glicemia

Ação no controlo da DM2

Fármacos agonista GLP-1 aprovados para o tratamento da obesidade

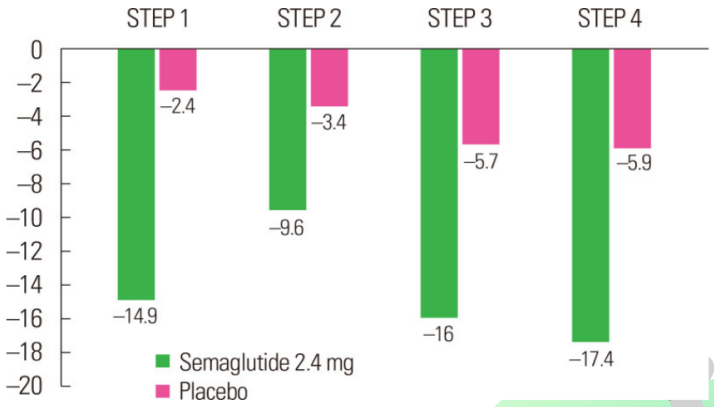
Liraglutido– dose 3,0 mg

Estudo SCALE num grupo de indivíduos pré diabétivos ou obesos

Indivíduos a tomar o fármaco média de 5% de redução no peso

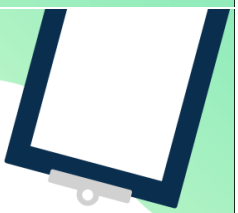
Semaglutido - dose 2,4 mg

STEP- conjunto de estudos para perceber a eficácia do semaglutido na perda de peso



Efeitos secundários	Estrutura	Polimorfismos genéticos
Tal como para o uso em DM2, maioritariamente gastrointestinais que podem mesmo levar À descontinuação	A perda de massa pode não ser proporcional e por em causa equilíbrio da estrutura do corpo	Efeito na perda de peso tem muita variação interindividual

O papel do farmacêutico



- Alerta dos efeitos secundários
-
- Instruções para uma administração correta

- Incentivar o doente a praticar um estilo de vida saudável para manter o peso alcançado com o uso dos fármcos pois quando descontinuados, caso contrario, o peso voltará a aumentar

OBRIGADA!

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL
www.ff.up.pt