



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Patrícia Sofia Pacheco Pinto

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto
Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Patrícia Sofia Pacheco Pinto

Farmácia Confiança de Paredes

março a julho de 2022

Centro Hospitalar Universitário do Porto

janeiro a fevereiro de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira Carmo
Monitor Farmácia comunitária: Dra. Bárbara Teresa Cabral de Sousa Mesquita
Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Bárbara Gisela Bastos dos Santos

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 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, 16 de setembro de 2022

Patrícia Sofia Pacheco Pinto

Agradecimentos

Primeiramente, agradeço aos meus pais e à minha irmã por me terem apoiado ao longo desta grande etapa da minha vida. Sempre acreditaram em mim, sempre me protegeram e sempre estiveram lá para me ajudar a superar os obstáculos que iam surgindo.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pela prestação de um ensino de excelência.

À minha orientadora de estágio, a Professora Doutora Helena Maria Ferreira da Costa Ferreira Carmo que me apoiou e ajudou desde o primeiro momento, sempre com o intuito de garantir a minha evolução.

Aos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto, em especial à Dr.^a Patrocínia Rocha e à Dr.^a Bárbara Santos, que me acolheram e me mostraram o papel do farmacêutico hospitalar.

À Farmácia Confiança de Paredes, mais concretamente, à Dr.^a Raquel Tavares, à Dr.^a Bárbara de Sousa Mesquita e a todos os outros profissionais que me acompanharam. Fizeram-me sentir parte da equipa e ensinaram-se o que é ser um farmacêutico comunitário.

Aos meus amigos da faculdade, especialmente, à Beatriz, ao Filipe, à Inês, à Mariana, à Neuza e à Sofia, por sempre caminharmos juntos. Foram muitas as conversas, os almoços, os passeios e as situações que vivemos ao longo destes cinco anos.

Às minhas amigas de infância, a Ana Filipa e a Ana Patrícia por fazerem parte da minha vida e estarem sempre lá nos bons e maus momentos.

Ao grupo coral por serem a grande família que são. Estou com eles à dezasseis anos e desde o primeiro dia que me sinto muito bem, é o meu escape e muitos são os bons momentos que passamos juntos.

À minha família, pelo apoio que sempre demonstraram e por estarem sempre a torcer pelo meu melhor.

Obrigada a todos!

Resumo

Este relatório foi desenvolvido no âmbito da unidade curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O ciclo de estudos culmina com um estágio profissionalizante com a duração de seis meses, cujo objetivo é passar à prática os conhecimentos adquiridos ao longo de nove semestres. Por minha opção e para melhor conhecer a realidade farmacêutica, realizei os primeiros dois meses de estágio no Centro Hospitalar Universitário do Porto, tendo os restantes quatro meses sido realizados na Farmácia Confiança de Paredes.

O presente relatório está dividido em duas partes, a parte 1 constituída por duas secções, a secção A dedicada à farmácia comunitária e a secção B dedicada à farmácia hospitalar, e a parte 2 dedicada aos dois temas de desenvolvimento. No que diz respeito à secção A da parte 1, faço uma breve contextualização do meu estágio na Farmácia Confiança de Paredes, onde abordo o período temporal e a equipa de orientação do estágio e as características sociogeográficas, os serviços disponibilizados e os recursos humanos da farmácia. De seguida, realizo uma curta descrição e discussão das atividades efetuadas, com base no cronograma. Para finalizar, apresento três atividades desenvolvidas, sendo elas “Medição Automatizada da Pressão Arterial sem assistência”, “Doença Hemorroidária - tratamento local com tribenosido e lidocaína” e “Candidíase oral na população pediátrica (bebés)”. Quanto à secção B da parte 1, faço uma breve contextualização do meu estágio no Centro Hospitalar Universitário do Porto, onde abordo os mesmos tópicos mencionados na secção A. Seguidamente descrevo a minha experiência nos diferentes setores da farmácia hospitalar baseada no cronograma, terminando com a apresentação de cinco atividades desenvolvidas: “Abordagens terapêuticas na dor neuropática”, “Validação de uma prescrição médica de cefuroxima”, “Desenvolvimento de uma formulação líquida oral de fenobarbital”, “Aspetos a considerar na preparação de bolsas de nutrição parentérica” e “Caso clínico - uma nova abordagem terapêutica para o cancro da mama triplo negativo”. Na parte 2 são descritos dois temas de desenvolvimento com relevância em farmácia comunitária, “Semaglutido - nova abordagem contra o excesso de peso e a obesidade” e “Hidroclorotiazida - risco de cancro da pele não melanoma”, tendo o primeiro sido para formação interna.

Resumidamente, grande parte do estágio envolveu trabalho de pesquisa de forma a responder a algumas questões que me eram colocadas e a esclarecer dúvidas que me iam surgindo, melhorando assim o meu conhecimento e tornando-me melhor profissional.

Índice geral

PARTE 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
Secção A – Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades e sua explicação	2
3. Atividades desenvolvidas	4
3.1. Atividade 1: Medição Automatizada da Pressão Arterial sem assistência	4
3.2. Atividade 2: Doença hemorroidária – tratamento local com tribenosido e lidocaína	5
3.3. Atividade 3: Candidíase oral na população pediátrica (bebés)	7
Secção B – Farmácia Hospitalar.....	9
1. Contextualização do estágio curricular	9
2. Cronograma de atividades e sua explicação	10
3. Atividades desenvolvidas	12
3.1. Atividade 1: Abordagens terapêuticas na dor neuropática	12
3.2. Atividade 2: Validação de uma prescrição médica de cefuroxima	13
3.3. Atividade 3: Desenvolvimento de uma formulação líquida oral de fenobarbital	14
3.4. Atividade 4: Aspectos a considerar na preparação de bolsas de nutrição parentérica	15
3.5. Atividade 5: Caso clínico – uma nova abordagem terapêutica para o cancro da mama triplo negativo	16
PARTE 2: Temas de desenvolvimento	18
1. Tema 1: Semaglutido – nova abordagem contra o excesso de peso e a obesidade	18
1.1. Enquadramento	18
1.2. Excesso de peso e obesidade: um problema de saúde pública	19

1.3. Peptídeo 1 semelhante ao glucagon	20
1.3.1. Ação do peptídeo 1 semelhante ao glucagon no sistema nervoso central	21
1.3.2. Comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central	23
1.4. Agonistas do recetor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon: semaglutido ...	23
1.4.1. Wegovy® vs Ozempic®	24
1.4.2. Reações adversas associadas à terapêutica com semaglutido	25
1.4.2.1. Reações adversas gastrointestinais	26
1.4.2.2. Hipoglicemia	26
1.4.2.3. Doença aguda da vesícula biliar	26
1.4.2.4. Lesão renal aguda	27
1.4.2.5. Hipersensibilidade	27
1.4.2.6. Tumores das células C da tiroide	27
1.4.2.7. Aumento da frequência cardíaca	27
1.5. Conclusão	27
2. Tema 2: Hidroclorotiazida – risco de cancro da pele não melanoma	28
2.1. Enquadramento	28
2.2. Cancro da pele não melanoma	29
2.3. A hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão arterial	30
2.4. Risco de cancro da pele não melanoma associado à terapêutica com hidroclorotiazida	31
2.4.1. Formação de dímeros de pirimidina ciclobutano	32
2.4.2. Outros mecanismos plausíveis para o aumento do risco de cancro da pele não melanoma	33
2.4.2.1. 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina	34
2.4.2.2. 8-oxoguanina DNA glicosilase 1	34
2.4.2.3. γ -H2AX	34

2.4.2.4. <i>B-cell lymphoma-2</i>	34
2.4.2.5. Prostaglandina E2	35
2.4.2.6. Δ NP63 α	35
2.4.2.7. β -catenina intracelular	35
2.5. Comunicação dirigida aos profissionais de saúde	36
2.6. Medidas educacionais a transmitir aos doentes que fazem tratamento com hidroclorotiazida	36
2.7. Conclusão	37
Conclusão global	38
Bibliografia	39
Anexos	55

Índice de tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.	2
Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar.	10

Índice de figuras

Figura 1: Estrutura do GLP-1 humano nativo (GLP-1 7-36).	20
Figura 2: Mecanismo de ação do GLP-1 no sistema nervoso central.	22
Figura 3: GLP-1: comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central.	23
Figura 4: Estrutura do semaglutido ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$) e alterações estruturais face à estrutura do GLP-1 humano nativo.	24
Figura 5: Representação esquemática da pele: CBC e CEC.	29
Figura 6: Túbulo contornado distal – mecanismo de ação da HCTZ.	31
Figura 7: Fórmula de estrutura da HCTZ. O anel aromático é um grupo cromóforo (rodeado a roxo).	32
Figura 8: Lesões estruturais do DNA provocadas pela exposição à radiação UV (CPDs).	32
Figura 9: Mecanismos propostos para o aumento do risco de CPNM em pessoas a fazerem tratamento com HCTZ. A genotoxicidade, a diminuição da suscetibilidade à apoptose, a inflamação crónica e a ativação da sinalização Wnt podem contribuir para o início do processo de carcinogénese (CEC).	33

Índice de anexos

Anexo 1: Formações frequentadas ao longo do estágio em farmácia comunitária.	55
Anexo 2: Certificados de algumas formações realizadas ao longo do estágio em farmácia comunitária.	56
Anexo 3: Análise SWOT do novo serviço da FC (AOBP).	58
Anexo 4: Certificado emitido pela <i>Global Health Training Centre – ICH Good Clinical Practice E6 (R2)</i>	58
Anexo 5: Fármacos recomendados na dor neuropática.	59
Anexo 6: Farmacoterapia para determinados casos de dor neuropática, consoante a linha de tratamento.	62
Anexo 7: Fórmula da suspensão oral de fenobarbital a 1% (1g/100 mL) e respetiva função de cada matéria-prima.	63
Anexo 8: Técnica de preparação da suspensão oral de fenobarbital a 1% (1g/100 mL). ..	63
Anexo 9: Ensaios de controlo da suspensão oral de fenobarbital a 1% (1g/100 mL).	64
Anexo 10: Folheto informativo - Suspensão oral de fenobarbital a 1%.	65
Anexo 11: Adaptação do formato utilizado para a prescrição da nutrição parentérica no CHUPorto.	66
Anexo 12: Semaglutido - nova abordagem contra o excesso de peso e a obesidade (formação interna da equipa da FC).	67

Lista de abreviaturas

8-OHdG: *8-hydroxy-2'-deoxyguanosine* (8-hidroxi-2'-desoxiguanosina)

AOBP: *Automated Office Blood Pressure* (Medição Automatizada da Pressão Arterial)

Bcl-2: *B-cell lymphoma-2* (linfoma de células B 2)

CBC: Carcinoma Basocelular

CEC: Carcinoma Espinocelular

CHUPorto: Centro Hospitalar Universitário do Porto

CPDs: *Cyclobutane Pyrimidine Dimers* (Dímeros de Pirimidina Ciclobutano)

CPNM: Cancro da Pele Não Melanoma

DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

DPP4: *Dipeptidyl peptidase 4* (Dipeptidil peptidase 4)

FC: Farmácia Confiança de Paredes

GLP-1: *Glucagon-Like Peptide-1* (Peptídeo 1 semelhante ao Glucagon)

GLP-1RAs: *GLP-1 Receptor Agonists* (Agonistas do Recetor do Peptídeo 1 semelhante ao glucagon)

GLP-1Rs: *GLP-1 Receptors* (Recetores do Peptídeo 1 semelhante ao Glucagon)

HCTZ: Hidroclorotiazida

HSA: Hospital Santo António

IMC: Índice de Massa Corporal

OGG1: *8-oxoguanine DNA glycosylase 1* (8-oxoguanina DNA glicosilase 1)

PGE2: *Prostaglandin E2* (Prostaglandina E2)

RCM: Resumo das Características do Medicamento

SF: Serviços Farmacêuticos

TRPV1: *Transient Receptor Potential Vanilloid 1* (Recetor de Potencial Transitório do tipo Vanilóide 1)

UV: Ultravioleta

PARTE 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O meu estágio curricular em farmácia comunitária decorreu na Farmácia Confiança de Paredes (FC), entre 1 de março e 9 de julho, num horário coordenado com a diretora técnica, a Dr.^a Raquel Tavares, de forma a efetuar as 35 horas semanais previstas.

Esta farmácia está localizada no centro do concelho de Paredes, mais especificamente, na Rua de Timor, nº 69, e encontra-se aberta de segunda a domingo, sendo que de segunda a sexta funciona das 8h30min às 23h e no sábado e domingo das 9h às 23h. Periodicamente, a farmácia está em serviço permanente, ou seja, aberta 24 horas de forma ininterrupta¹. O facto de se tratar de uma farmácia localizada numa zona de fácil acesso, em termos de disponibilidade de meios de transporte e de estacionamento, e também devido à sua dimensão, com oito balcões de atendimento e disponibilização de uma elevada variedade de produtos e serviços, faz com que seja uma farmácia muito movimentada, permitindo satisfazer as necessidades de utentes de diversas faixas etárias e com diferentes níveis económicos.

A FC disponibiliza diversos serviços, entre eles, determinação de parâmetros bioquímicos (glicémia, colesterol total, triglicérideos, perfil lipídico, hemoglobina, ácido úrico); determinação do Índice de Massa Corporal (IMC); Medição Automatizada da Pressão Arterial (AOBP); Medição Ambulatória da Pressão Arterial (48 horas); administração de vacinas e injetáveis; realização de testes rápidos de antigénio à COVID-19, Influenza A e Influenza B; furação de orelhas; venda e aluguer de produtos ortopédicos; rastreios podológicos, de pele, capilares e auditivos; consultas de nutrição; VALORMED, permitindo a recolha de embalagens vazias e medicamentos que já não são utilizados ou cujo prazo de validade já tenha expirado (com exceção de agulhas)²; realização de testes de gravidez; preparação de medicamentos manipulados; impressão de etiquetas de posologia. Além disso, também disponibiliza uma máquina de *vending*, isto é, uma máquina que contém produtos de venda livre muitas vezes procurados, permitindo que os utentes tenham acesso quando a farmácia está encerrada.

A equipa é constituída por cinco farmacêuticas, entre elas a Dr.^a Raquel Tavares que é a diretora técnica e a Dr.^a Bárbara de Sousa Mesquita que foi a minha monitora de estágio, nove técnicos de farmácia, três técnicas auxiliares de farmácia e dois responsáveis pelas encomendas.

2. Cronograma de atividades e sua explicação

Tabela 1: Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	março	abril	maio	junho	julho (09/07)
Efetuação, receção e conferência de encomendas					
Armazenamento de medicamentos e de produtos de saúde					
Gestão de <i>stocks</i> e controlo dos prazos de validade					
Devolução de produtos					
Conferência e processamento do receituário e faturação					
Manipulação					
Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde e aconselhamento farmacêutico (com supervisão)					
Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde e aconselhamento farmacêutico (de forma autónoma)					
Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos					
Participação na Feira da Saúde					
Formações					
Realização do projeto 1					
Realização do projeto 2					

Ao farmacêutico estão inerentes diversas competências, não apenas relacionadas de forma direta com o utente, mas também com a própria farmácia. Ao longo do meu estágio tive a oportunidade de executar diversas atividades, como demonstrado na tabela 1.

Uma das tarefas que realizei no período inicial de estágio foi a receção e conferência de encomendas, tendo-me sido explicado os diferentes tipos de encomendas (instantâneas, diretas, diárias e via verde) e de que modo é que eram realizadas. Além disso, auxiliei na marcação de preços e alarmes de alguns medicamentos não sujeitos a receita médica e produtos de saúde e arrumei os produtos nos locais adequados, sendo que alguns deles foram armazenados no *robot*. Esta última tarefa foi efetuada ao longo de todo o estágio e permitiu-me conhecer os produtos e associar alguns nomes comerciais à respetiva substância ativa.

Outra das atividades que tive a oportunidade de efetuar foi a verificação dos prazos de validade que é realizada todos os meses através da listagem gerada pelo *Sifarma 2000* (ferramenta de gestão e atendimento da farmácia), onde estão mencionados os produtos cujo

prazo de validade termina em menos de três meses. Quando o prazo de validade está quase a expirar é necessário proceder à sua devolução para o laboratório ou armazenista. As devoluções também são realizadas quando é emitido um alerta de recolha de produto pelo Infarmed ou então quando na conferência de encomendas se encontre um produto danificado, com prazo de validade curto ou que tenha sido pedido por lapso. Numa fase inicial, assisti e realizei devoluções, tendo contactado com todas estas situações mencionadas anteriormente.

No final do mês de março ajudei na conferência do receituário, tendo-me sido explicado como é realizado o seu processamento e faturação.

A FC prepara alguns medicamentos manipulados com base na Portaria nº 594/2004, de 2 de junho³, que “Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar”. Um desses medicamentos manipulados é a suspensão oral de trimetoprim a 1% (*m/v*) que é preparada de acordo com as indicações presentes no Formulário Galénico Português⁴. Em abril, tive a oportunidade de preparar este medicamento, aplicando aquilo que aprendi nas aulas de Tecnologia Farmacêutica.

O atendimento ao público é uma das principais funções do farmacêutico. No período inicial do estágio estive a assistir aos atendimentos para me familiarizar com o *Sifarma* (especialmente com o separador “Científico” desta ferramenta) e para perceber todo o processo envolvido na dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica⁵, inclusive psicotrópicos e estupefacientes⁶, medicamentos não sujeitos a receita médica⁵, medicamentos veterinários⁷, bem como de outros produtos de saúde. Na quarta semana de estágio comecei o atendimento com supervisão e mais tarde iniciei o atendimento farmacêutico de forma autónoma que foi o meu maior desafio ao longo de todo o estágio. De realçar que durante o estágio em farmácia comunitária desempenhei um papel ativo na determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos.

Durante o período de estágio convidaram a FC a participar na Feira da Saúde Jovem de Paredes, tendo-me sido proposto representar a farmácia juntamente com uma colega. Esta decorreu durante três dias, exigindo um planeamento anterior. Decidimos que, para além da medição da pressão arterial, da medição da glicémia, da avaliação da composição corporal e do diagnóstico da pele, íamos consciencializar o público-alvo quanto às consequências do tabaco, das drogas e do não uso de proteção solar. Foi uma experiência enriquecedora que permitiu “levar” a farmácia para um outro ambiente.

É da responsabilidade do farmacêutico atualizar o seu conhecimento técnico-científico para conseguir responder da melhor maneira possível às necessidades dos utentes. Ao longo

do estágio assisti a diversas formações, tanto na farmácia como fora desta, sobre variados produtos e temas de interesse (anexo 1), com obtenção de certificado nalgumas delas (anexo 2).

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Medição Automatizada da Pressão Arterial sem assistência

O diagnóstico e controlo da hipertensão é realizado com base na medição da pressão arterial, por isso, é fundamental que a metodologia utilizada para fazer as medições seja adequada e precisa, caso contrário, pode levar a situações de sobre ou subdiagnóstico⁸. Durante o período de estágio, mais precisamente, no mês de março, a FC tornou-se uma Unidade de Apoio ao Hipertenso, cujo principal objetivo é permitir que os utentes tenham acesso às tecnologias de monitorização da pressão arterial mais modernas.

Um dos serviços disponibilizados é a AOBP, realizada com um dispositivo automatizado que mede a pressão arterial sem a necessidade de estar presente um profissional de saúde durante a medição. Assim, depois de colocada a braçadeira e programado o dispositivo, o utente fica sozinho cerca de dez minutos, uma vez que os primeiros cinco minutos correspondem ao período de repouso, iniciando-se de seguida as três medições da pressão arterial intervaladas de um minuto. No final, o dispositivo mostra um valor que corresponde à média das três medições realizadas. O valor deve ser anotado e entregue ao utente, para posteriormente este entregar ao seu médico⁹. Devemos também dar algumas indicações consoante o valor obtido.

Em conversa com a diretora técnica, decidi fazer uma análise SWOT onde averigui os pontos fortes, fracos, as oportunidades e ameaças deste novo serviço da farmácia (anexo 3). A AOBP tem diversos pontos fortes, entre eles, a redução do fenómeno de hipertensão da bata branca, em que a pressão arterial é elevada no consultório, mas não fora dele. Assim, é possível minimizar falsos diagnósticos de hipertensão e, consequentemente, tratamentos desnecessários. Além disso, trata-se de uma medição automatizada e padronizada que segue as orientações da Sociedade Europeia de Hipertensão para a medição da pressão arterial⁸; o dispositivo utilizado para as medições é de fácil utilização e existe também a nível hospitalar, apresentando resultados mais precisos; o facto de haver um período de repouso de cinco minutos antes das medições, permite que o utente descanse e que os valores sejam mais fidedignos; além disso, o dispositivo de medição tem um botão *HIDE*, que permite que os

valores sejam ocultados durante as três medições, reduzindo desta forma a ansiedade do utente que poderia ser causada por visualização das determinações. Portanto, tendo em conta que existem hipertensos que não sabem que o são e outros que sabem mas não conseguem controlar a pressão arterial, este serviço é uma mais valia no sentido em que permite monitorizar a pressão arterial de maneira mais precisa e fidedigna, suportando a decisão clínica do médico que acompanha o utente.

Contudo, existem também pontos fracos associados ao serviço de AOBP. Um deles é o facto de este ter um custo associado para os utentes e o outro é o tempo necessário para as medições (cerca de 10 minutos).

Quanto às oportunidades, permite a descentralização do utente do gabinete médico para as farmácias, levando a uma maior proximidade entre o utente e os profissionais de saúde que lá trabalham, nomeadamente, os farmacêuticos.

Porém, o facto de o preço recomendado poder ser diferente de farmácia para farmácia faz com que seja uma ameaça deste serviço.

Durante a prestação da atividade na farmácia verifiquei que muitos dos utentes que apresentavam valores correspondentes a hipertensão arterial ($\geq 135/85$ mmHg)⁹ também tinham excesso de peso. O excesso de peso é um fator de risco para o desenvolvimento e agravamento de hipertensão arterial que, consequentemente, está associada a um aumento do risco de doenças cérebro e cardiovasculares. O papel do farmacêutico é fundamental na educação para a saúde, alertando por exemplo, para a necessidade de mudança de certos hábitos como alterações da dieta, prática de exercício físico e cessação tabágica. Eu intervim nesse sentido, aconselhando e tirando algumas dúvidas que os utentes iam colocando.

3.2. Atividade 2: Doença hemorroidária - tratamento local com tribenosido e lidocaína

A doença hemorroidária é uma condição clínica benigna com impacto negativo na qualidade de vida do utente, podendo estar associada a um desconforto físico e psicológico ligeiro ou condicionar as atividades diárias^{10,11}. Quanto aos sintomas e às manifestações clínicas, esta pode ser caracterizada por prolapso das hemorroidas, dor, sangramento, secreção de muco e prurido perianal¹⁰⁻¹². Trata-se de uma doença bastante frequente na população adulta, mas rara na infância¹⁰. De destacar que em mulheres grávidas é uma condição clínica comum devido, por exemplo, à pressão exercida pelo feto sobre a zona retal¹¹.

Durante o estágio atendi alguns utentes que procuravam aconselhamento sobre a doença hemorroidária e o seu tratamento. Neste sentido, decidi pesquisar um pouco mais sobre esta doença que tem grande impacto na qualidade de vida das pessoas.

Há um medicamento na farmácia, não sujeito a receita médica, que pode ser indicado para esta condição clínica. Trata-se de um creme retal, constituído por 50 mg/g de tribenosido e 20 mg/g de lidocaína, que já existe no mercado há alguns anos. Este creme retal está indicado para o tratamento de hemorroidas externas e internas e deve ser aplicado de manhã e à noite, reduzindo para uma aplicação diária após diminuição dos sintomas agudos¹³.

O tribenosido é responsável por diversas ações farmacológicas, entre as quais, anti-inflamatórias, analgésicas e cicatrizantes. A sua ação antagonista sobre diversos mediadores inflamatórios, como a histamina e as prostaglandinas, reduz a permeabilidade capilar e melhora o tónus vascular. Além disso, regula a expressão e a localização de lamininas (glicoproteínas presentes na membrana basal), promovendo a cicatrização da referida membrana^{12,13}.

Por outro lado, a lidocaína, um anestésico local, é responsável pelo alívio da dor, do ardor e do prurido associados à doença hemorroidária^{12,13}.

Existem no mercado formulações retais, não sujeitas a receita médica, indicadas para esta condição clínica, no entanto, algumas não estão aconselhadas para uso durante a gravidez e amamentação. Tendo em conta a prevalência desta doença em mulheres grávidas, é importante que haja opções de tratamento. Por exemplo, de acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) do creme retal constituído por tribenosido e lidocaína¹³, este não deve ser utilizado no primeiro trimestre de gravidez, podendo ser utilizado a partir do quarto mês de gravidez e durante a amamentação, sempre de acordo com a dosagem recomendada. Porém, este medicamento deve ser utilizado nesta população alvo sob indicação médica.

Portanto, no momento do atendimento é muito importante fazer algumas questões ao utente, de forma a fazer um correto aconselhamento. Além disso, é fundamental estar alerta para situações de automedicação, sobretudo quando se trata de grávidas ou pessoas que estão a amamentar, de forma a evitar consequências que advêm do uso inadequado do medicamento.

Também compete ao farmacêutico elucidar o utente quanto às medidas não farmacológicas que devem ser seguidas de forma a prevenir e tratar a doença hemorroidária. Por exemplo, a dieta deve ser equilibrada e rica em fibras, de forma a combater a obstipação,

um fator de risco desta condição clínica; deve-se ingerir líquidos, de preferência água; praticar exercício físico; evitar permanecer sentado, por exemplo, na sanita, por longos períodos; ir à casa de banho assim que houver vontade e evitar o esforço excessivo durante as evacuações; higienizar a região anal de forma cuidadosa, utilizando produtos antissépticos e fazendo “banhos de assento”, e colocar a zona afetada em água fria^{11,12,14,15}.

Assim sendo, considero que esta pesquisa foi enriquecedora e que me tornou mais esclarecida e segura no momento da dispensa e aconselhamento. A existência de um elevado número de medicamentos não sujeitos a receita médica para esta condição clínica e o facto de muitos utentes se automedicarem por vergonha ou medo de irem a uma consulta médica faz com que seja muito importante o papel do farmacêutico não só na indicação farmacêutica como também na prevenção de resultados negativos associados à medicação.

3.3. Atividade 3: Candidíase oral na população pediátrica (bebés)

No decorrer do estágio deparei-me com uma situação em que foi necessário prestar aconselhamento sobre candidíase oral. Os pais mais a respetiva criança, com idade compreendida entre 4 e 24 meses, dirigiram-se à farmácia porque não sabiam o que fazer em relação a umas “manchas brancas” que o seu filho apresentava na cavidade oral.

A candidíase oral, vulgarmente conhecida por “sapinhos”, é uma infeção fúngica causada principalmente pela proliferação de leveduras *Candida albicans* na mucosa oral¹⁶⁻¹⁸. Qualquer pessoa pode ser afetada, no entanto há maior probabilidade de ocorrer em bebés e idosos devido à baixa imunidade¹⁷.

Esta infeção manifesta-se através de placas brancas localizadas geralmente na língua, na parte interna das bochechas e/ou nos lábios, podendo também ser visualizadas no palato, nas gengivas ou nas amígdalas^{17,18}. De realçar que muitas vezes estas placas são confundidas pelos pais com restos de leite que possam ter ficado na boca do bebé, a diferença é que o leite acaba por desaparecer passado algum tempo, já as placas são mais difíceis de remover sendo que após a sua remoção a região fica avermelhada, podendo mesmo existir sangramento¹⁹. Em bebés, para além destas lesões, a candidíase oral também pode provocar dor, agitação e irritabilidade ou então ser assintomática^{17,18,20}.

Esta infeção também pode causar recusa alimentar e, por isso, é fundamental que logo que as manifestações sejam detetadas, sejam tratadas^{17,21}. Uma das opções de tratamento trata-se de um gel oral que contém 20 mg/g de miconazol, um medicamento não sujeito a

receita médica indicado para o tratamento da candidíase orofaríngea e da candidíase do trato gastrointestinal em doentes com idade não inferior a 4 meses²².

O miconazol é um antifúngico cujo principal mecanismo de ação se baseia na inibição da enzima 14- α desmetilase, resultando no bloqueio da biossíntese de ergosterol e, por consequência, na alteração da permeabilidade da membrana das células fúngicas^{16,22,23}.

Segundo o RCM deste gel oral²², no caso deste bebé, com candidíase orofaríngea e com idade compreendida entre 4 e 24 meses, a dose recomendada é 1,25 mL de gel, ou seja, um quarto da colher medida, quatro vezes por dia. A aplicação deve ser realizada após as refeições, com um dedo limpo, e o gel, antes de ser engolido, deve manter-se o maior tempo possível dentro da boca com o objetivo de aumentar a duração de contacto do medicamento com a área a tratar, no entanto, em bebés, é muito complicado controlar esta situação. Após desaparecimento dos sintomas, deve-se continuar o tratamento até, pelo menos, mais uma semana, de forma a evitar reinfeções²².

Como se trata de uma criança com idade inferior a 24 meses é importante garantir que o gel não provoca obstrução da garganta e, consequentemente, asfixia. Assim, devem ser tomadas algumas precauções na administração deste medicamento, entre elas, não aplicar o gel na garganta do bebé, fracionar a dose a ser aplicada no local lesado em porções menores e não aplicar o gel no mamilo das mulheres que estão a amamentar por causa do risco de engasgamento do lactente²².

Para além da aplicação do antifúngico oral no bebé, outras medidas devem ser adotadas como, por exemplo, higienizar chupetas, tetinas, talheres, entres outros, para evitar recidivas, e limpar os seios após cada amamentação, estando atentos ao surgimento de gretas, prurido, vermelhidão e dor nos mamilos, sendo que nesses casos também é necessário a mãe realizar tratamento antifúngico^{17,21}.

Deste modo, cabe-nos a nós, farmacêuticos, transmitir todos estas precauções aos pais no momento da dispensa do medicamento, de forma a evitar a recorrência desta infeção e os efeitos adversos que possam advir de um mau uso de medicamento.

Neste caso que acabei de descrever tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos que adquiri ao longo do curso e, além disso, com a pesquisa realizada, aprofundei alguns aspetos importantes sobre a candidíase oral e o seu tratamento, melhorando assim as minhas competências ao nível do aconselhamento.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

A 1 de outubro de 2007, ao abrigo do Decreto-Lei nº 326/2007, de 28 de setembro²⁴, foi criado o Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto), um hospital central que resultou da fusão do Hospital Geral de Santo António com o Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia, a Maternidade de Júlio Dinis, o Hospital Joaquim Urbano e o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães. Atualmente, é constituído por quatro polos, entre eles, o Hospital Santo António (HSA), o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso, o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto de Magalhães e o Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório. O CHUPorto tem como principal objetivo a prestação de cuidados de saúde à população e, adicionalmente, a promoção de atividades de investigação, formação e ensino²⁵.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são parte integrante do CHUPorto. Segundo o Decreto-Lei nº 44 204, de 22 de fevereiro²⁶, estes constituem departamentos com autonomia técnica que asseguram o tratamento farmacológico aos doentes, bem como a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos que constituem essa terapêutica, e têm como propósito garantir a seleção, aquisição, armazenamento, produção, controlo de qualidade, informação, distribuição de medicamentos e de outros produtos de saúde, ensino e investigação. Os SF localizam-se no piso 0 do Edifício Neoclássico do HSA, à exceção da Unidade de Farmácia Oncológica que, por motivos de construção de novas instalações na zona dos SF, se encontra instalada num contentor localizado nos jardins do HSA. Estão certificados pela Norma ISO 9001²⁷ desde 2012 e, para além disso, são acreditados pela *Caspe Healthcare Knowledge Systems*. Os SF encontram-se divididos em vários setores, entre eles, Armazém de Produtos Farmacêuticos, Unidade de Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Farmácia de Ambulatório, Unidade de Farmácia Oncológica, Unidade de Produção de Não Estéreis, Estéreis e Nutrição Parentérica e Unidade de Ensaio Clínicos e cada setor, para além de ter um farmacêutico responsável, também possui instruções de trabalho que devem ser seguidas por toda a equipa. Esta é constituída por farmacêuticos, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, assistentes operacionais e assistentes técnicos, sendo a direção dos SF da responsabilidade da Dr.^a Patrocínia Rocha, um cargo que tem obrigatoriamente de ser assegurado por um farmacêutico. De realçar que os farmacêuticos integram várias comissões técnicas como, por exemplo, a Comissão de Farmácia e Terapêutica e a Comissão de Ética^{26,28-30}. O estágio que realizei no CHUPorto

decorreu entre 10 de janeiro e 28 de fevereiro (oito semanas), sob a orientação da Dr.^a Bárbara Santos.

2. Cronograma de atividades e sua explicação

Tabela 2: Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar.

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4		Semana 5		Semana 6		Semana 7	Semana 8
10-14/01	17-21/01	24-28/01	31/01 e 1/02	2-4/02	7-9/02	10-11/02	14-15/02	16-18/02	21-25/02	28/02
Apresentações	UFA		APF	UEC	DIDDU	NE	UFO	NP/E	Caso clínico e Relatório	Relatório

UFA: Unidade de Farmácia de Ambulatório; APF: Armazém de Produtos Farmacêuticos; UEC: Unidade de Ensaio Clínicos; DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; NE: Farmacotecnia - Medicamentos Não Estéreis; UFO: Unidade de Farmácia Oncológica; NP/E: Farmacotecnia - Nutrição Parentérica e Medicamentos Estéreis.

Na primeira semana, os farmacêuticos responsáveis por cada setor realizaram uma apresentação, dando uma perspetiva daquilo que são os SF, e nas semanas seguintes tive a oportunidade de estagiar em cada um dos setores, sempre sob acompanhamento dos farmacêuticos em serviço. A última semana foi dedicada à realização de um caso clínico e do relatório de estágio (tabela 2).

Quanto ao Armazém de Produtos Farmacêuticos, este tem como missão “assegurar a aquisição e disponibilização de medicamentos e produtos farmacêuticos em quantidade, qualidade e no prazo solicitado pelos SF de modo a cumprir o prazo esperado pelo cliente, ao menor custo”³¹. No tempo em que estagiei neste setor assisti ao processo de solicitação e concessão de empréstimos a outras unidades hospitalares, bem como à sua regularização. Além disso, acompanhei a elaboração da lista comum, realizada com base na gestão de stocks pelo método *kanban* e partilhada com o Serviço de Aprovisionamento, e observei o preenchimento dos impressos necessários para a dispensa de hemoderivados e epoetinas³². Relativamente à distribuição clássica, é importante realçar que é assegurada pelo Armazém de Produtos Farmacêuticos, sendo a reposição de stocks efetuada mediante pedidos de reposição feitos de forma manual ou eletrónica.

A Unidade de Farmácia de Ambulatório tem como missão “assegurar a distribuição de medicamentos e outros produtos de saúde, aos utentes da consulta externa e dos hospitais de dia, nas quantidades, qualidade e prazos exigidos, assegurando a preservação das características dos mesmos”³³. Neste setor assisti ao processo de validação das prescrições médicas em que, por vezes, foi necessário comunicar com o médico prescritor, à dispensa de medicamentos e nutrição e pude realizar estas atividades sob supervisão do farmacêutico.

Como chegaram novos frigoríficos estive a organizar a medicação por ordem alfabética, também embalei epoetinas porque muitas das vezes o número necessário para o tratamento não correspondia às disponíveis já acondicionadas e realizei uma pesquisa sobre a nomenclatura dos anticorpos monoclonais (murinos: -omab; quiméricos: -ximab; humanizados: -zumab; humanos: -umab)³⁴ porque muitos utentes faziam este tipo de terapêutica. Assim, para além de ter verificado que muitos dos atendimentos se tratavam de doentes transplantados, compreendi melhor algumas patologias e fármacos associados e a importância dos farmacêuticos no acompanhamento do doente durante o seu tratamento.

A missão da Unidade de DIDDU é assegurar o acesso a medicamentos e outros produtos de saúde a doentes em regime de internamento³⁵. Este setor é responsável pela validação da prescrição e pela preparação e dispensa da medicação, sendo a DIDDU realizada para um período de 24 horas^{30,36}. Aqui acompanhei o processo de validação das prescrições médicas e a intervenção farmacêutica quando surgiam inconformidades nas prescrições relacionadas, por exemplo, com a posologia, a forma farmacêutica ou até mesmo com o próprio medicamento. Também tive a oportunidade de realizar o débito dos estupefacientes⁶ no centro de custo e de proceder à sua dispensa, o que me permitiu ter a perceção de que a morfina e o fentanilo são uns dos estupefacientes mais requeridos.

Em relação à Unidade de Ensaio Clínicos, esta tem como objetivo garantir a realização das atividades de investigação e desenvolvimento, de acordo com a lei 21/2014, de 16 de abril (lei da investigação clínica)³⁷. Neste setor assisti ao circuito dos medicamentos experimentais (à receção, armazenamento e dispensa), presenciei uma visita de início e uma visita de monitorização e elaborei uma ficha de informação ao doente sob supervisão da farmacêutica responsável por esta unidade. Também me foi proposto realizar um curso sobre Boas Práticas Clínicas, curso esse que é exigido a todos os intervenientes num ensaio clínico (anexo 4).

A Farmacotecnia tem como principal objetivo produzir preparações farmacêuticas seguras, eficazes e com qualidade, colmatando a inexistência de algumas terapêuticas no mercado, e engloba os setores de fracionamento e produção de medicamentos não estéreis, estéreis, citotóxicos e bolsas de nutrição parentérica³⁰. Quanto à Unidade de Farmácia Oncológica tem como função assegurar a preparação e dispensa de citotóxicos e de outros medicamentos, num ambiente seguro para os profissionais³⁸. Nos dias em que estagiei nesta unidade tive a oportunidade de observar o processo de validação das prescrições de quimioterapia e de auxiliar na preparação dos tabuleiros que continham as matérias-primas necessárias à preparação dos citotóxicos e assim pude conhecer melhor as características de

diferentes esquemas de quimioterapia. Na Unidade de Produção de Não Estéreis, Estéreis e Nutrição Parentérica, mais especificamente, no setor da preparação de medicamentos não estéreis, observei a preparação de cápsulas pelo método semiautomático e o ensaio de uniformidade de massa dessas mesmas cápsulas (ensaio de controlo de qualidade), tal como tinha aprendido na faculdade. De realçar que grande parte das formulações requisitadas eram soluções e suspensões e muitas delas destinadas ao uso pediátrico. No setor da preparação de medicamentos estéreis e bolsas de nutrição parentérica para além de ter assistido ao fracionamento de medicamentos injetáveis, à preparação de manipulados para os ensaios clínicos e ao processo de validação das prescrições de nutrição parentérica, tive a experiência de efetuar a aditivação de uma bolsa de nutrição parentérica sob supervisão de uma farmacêutica, de realizar o controlo gravimétrico das bolsas preparadas e de proceder ao seu acondicionamento.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1: Abordagens terapêuticas na dor neuropática

A dor neuropática resulta de uma lesão ou doença do sistema nervoso somatossensorial. De acordo com a etiologia ou a localização anatómica é possível descrever diferentes tipos de dor neuropática como, por exemplo, neuropatia diabética periférica que surge como resultado de distúrbios metabólicos; neuralgia pós-herpética que é um tipo de neuropatia relacionada com infeções virais; neuropatia associada a uma lesão do sistema nervoso central como é o caso da lesão na medula espinhal; neuropatia causada por distúrbios autoimunes como acontece na síndrome de Guillain-Barré e na Esclerose Múltipla; neuropatia periférica induzida pela quimioterapia; doença de Charcot-Marie-Tooth considerada uma neuropatia hereditária, entre outras³⁹⁻⁴².

No período em que estagiei na DDDU, uma farmacêutica propôs-me estudar um pouco as abordagens terapêuticas que existiam para a dor neuropática, porque alguns dos medicamentos que surgiam nas prescrições médicas para validação eram para este fim.

Os principais objetivos da farmacoterapia para a dor neuropática são reduzir a dor e melhorar a qualidade de vida do doente⁴². Para isso, existem diversos fármacos recomendados, como se pode observar no anexo 5⁴³⁻⁸⁶. Para aprofundar a minha pesquisa, foram explorados três casos de dor neuropática muito estudados, nevralgia do trigémio, nevralgia pós-herpética e neuropatia diabética, tendo elaborado a tabela presente no anexo 6

onde são mencionadas as linhas de tratamento para cada um destes tipos de dor neuropáticas^{44,45}.

Estas tabelas foram construídas essencialmente com base em dois artigos científicos^{39,40}, na norma da Direção-Geral da Saúde relativa ao tratamento farmacológico da dor neuropática^{44,45} e RCM dos diversos medicamentos. Além disso, consultei três bases de dados online com informações farmacológicas, “UpToDate”, “Medscape” e “DrugBank”.

Com esta pesquisa percebi que existem muitos fármacos de diferentes grupos farmacoterapêuticos que podem ser indicados na dor neuropática, no entanto, a eficácia moderada dos tratamentos disponíveis e os seus efeitos adversos limitam o seu uso³⁹.

3.2. Atividade 2: Validação de uma prescrição médica de cefuroxima

Durante os dias em que tive a oportunidade de estagiar na DDDU, surgiram algumas inconformidades detetadas durante o processo de validação das prescrições médicas como, por exemplo, erros de posologia e falta de justificação para utilização de certos medicamentos.

Um dos casos tratava-se de um adulto internado no serviço de Nefrologia, que apresentava um valor de clearance de creatinina compreendido entre 10 e 29 mL/min/1,73 m², e à qual lhe foi prescrito cefuroxima por via oral, sob a forma de comprimidos de 250 mg, administrados de 12 em 12 horas.

A cefuroxima, uma cefalosporina de 2^a geração, é um antibiótico beta-lactâmico que se liga às proteínas de ligação à penicilina, inibindo o processo de transpeptidação, ou seja, impede a síntese de peptidoglicanos da parede celular bacteriana e, consequentemente, ocorre lise celular. Daí o seu efeito bactericida⁸⁷⁻⁹⁰. Este fármaco é excretado do organismo maioritariamente pelos rins. Assim sendo, é recomendada uma redução da dosagem padrão em doentes com compromisso renal de forma a minimizar as consequências de uma eliminação mais lenta (maior tempo de semivida do fármaco)⁸⁷⁻⁸⁹.

Uma vez que o valor de clearance de creatinina estava compreendido entre 10 e 29 mL/min/1,73 m², o que se verificou foi uma frequência de administração de cefuroxima excessiva. Assim sendo, foi necessário fazer um ajuste da dosagem e por isso, foi enviado um alerta ao médico, de forma eletrónica através do programa “Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia”, com a indicação de redução da dosagem visto que se tratava de um utente com insuficiência renal. Tendo em conta a sua história clínica e de acordo com o RCM⁸⁷, o mais adequado seria a administração de comprimidos de 250 mg de cefuroxima a

cada 24 horas, e não de 12 em 12 horas como inicialmente prescrito. O médico efetuou a alteração após o alerta e, por fim, a prescrição foi validada pelos SF. De realçar que, caso este erro não fosse detetado, poderia ocorrer uma situação de sobredosagem que poderia ter consequências neurológicas graves para este utente⁸⁷.

Portanto, é fundamental a intervenção farmacêutica na deteção e resolução de problemas relacionados com medicamentos, de forma a minimizar erros evitáveis e de maneira a tornar a terapêutica de cada utente o mais segura possível. De salientar que em todo este processo de validação de uma prescrição médica é crucial a comunicação entre o farmacêutico e o médico.

3.3. Atividade 3: Desenvolvimento de uma formulação líquida oral de fenobarbital

Os barbitúricos induzem, reversivelmente, uma depressão da atividade de todos os tecidos excitáveis, no entanto o efeito produzido em cada um desses tecidos depende da dose administrada⁹¹.

O fenobarbital é um barbitúrico com propriedades anticonvulsivantes, sedativas e hipnóticas. No caso deste fármaco, a dose necessária para obter um efeito anticonvulsivante máximo é inferior à dose utilizada quando se pretende um efeito hipnótico⁹¹⁻⁹⁴. A atividade do fenobarbital advém da sua ação nos recetores GABA, por potenciação da inibição sináptica, o que resulta numa elevação do limiar convulsivo. O fenobarbital parece também inibir os canais de cálcio contribuindo para uma diminuição da libertação de neurotransmissores excitatórios^{91,93,94}.

Na população pediátrica, de modo a facilitar a toma por via oral, são administradas formulações líquidas. Como anticonvulsivante, a dose usual é de 3-6 mg/kg/dia, na profilaxia das convulsões febris, a dose de manutenção é de 3-4 mg/kg, e como sedativo, a dose usual é de 2 mg/kg ou 60 mg/m² de superfície corporal três vezes ao dia, exceto quando usado pré-operatoriamente em que a dose usual é de 1-3mg/kg^{91,92}.

Considerando que me foi proposto desenvolver uma formulação líquida oral de fenobarbital durante o meu estágio no setor de farmacotecnia (não estéreis), o meu primeiro passo foi tentar perceber qual a solubilidade desta substância ativa em água. O fenobarbital tem um aspeto de pó cristalino branco/quase branco ou cristais incolores, trata-se de um composto muito pouco solúvel em água ($2,76 \times 10^{-4}$ g/mL), por conseguinte a formulação mais adequada é uma suspensão oral⁹³⁻⁹⁵. De seguida, foi importante perceber quais os excipientes mais apropriados. Uma vez que se tratava de uma suspensão para a população

pediátrica, o veículo que mais se adequava era a água purificada, isto considerando as suas propriedades e compatibilidade fisiológica. Para além disso, a suspensão foi ainda constituída pelo fenobarbital, agente suspensor, conservante, edulcorante, aromatizante e corretor de pH, como se pode observar no anexo 7^{96,97}. É importante realçar que para a preparação da suspensão oral de fenobarbital a 1% (1g/100 mL) são necessários 10 comprimidos, porque cada comprimido de fenobarbital contém 100 mg de fenobarbital e só assim se obtém 1g de substância ativa⁹¹.

Relativamente à técnica de preparação⁹⁸ e aos ensaios de controlo⁹⁸, estes podem ser observados no anexo 8 e no anexo 9, respetivamente. É importante mencionar que a suspensão oral de fenobarbital a 1%, como se trata de uma formulação aquosa com conservantes, o prazo de utilização é de 35 dias⁹⁹. Para além disso, deve ser conservada à temperatura ambiente, num frasco de vidro âmbar tipo III, bem fechado^{95,98}. No anexo 10^{91,98} encontra-se um folheto com as informações mais relevantes (indicações terapêuticas, modo de administração, possíveis efeitos adversos, advertências e condições de conservação) a transmitir aos doentes ou aos seus cuidadores quando estes se dirigirem à farmácia de ambulatório para adquirir esta suspensão. O objetivo é garantir, principalmente, a segurança e o uso correto da medicação. Este folheto foi feito tendo por base um modelo fornecido pelo farmacêutico responsável pela Unidade de Produção de Não Estéreis.

O desenvolvimento desta formulação foi um desafio na medida em que foi necessário aliar as características farmacotécnicas com as características físico-químicas das matérias-primas, sempre com o objetivo de obter uma preparação segura e eficaz para o utente.

3.4. Atividade 4: Aspetos a considerar na preparação de bolsas de nutrição parentérica

No decorrer do meu estágio tive a oportunidade de assistir à preparação de diversas bolsas de nutrição parentérica e, durante essa preparação, foram-me colocadas algumas questões relacionadas com a preparação deste tipo de nutrição como, por exemplo, “Haverá algum motivo para os nutrientes serem adicionados para a bolsa de nutrição parentérica por esta ordem? (solução I)” (anexo 11).

A nutrição artificial, que engloba a nutrição entérica e parentérica, consiste no fornecimento de macro (proteínas, hidratos de carbono e lípidos) e micronutrientes (eletrólitos, oligoelementos e vitaminas) a um doente, com o objetivo de colmatar as suas necessidades nutricionais. Relativamente à nutrição parentérica, esta é administrada por via intravenosa. É obtida pela mistura de vários constituintes e, por isso, existe uma elevada

possibilidade de interações físico-químicas entre os componentes, bem como com a própria bolsa de nutrição, o oxigénio, a luz e a temperatura¹⁰⁰. Ora, interações entre os diferentes constituintes podem levar à formação de compostos indesejáveis como é o caso de precipitados resultantes da interação de eletrólitos e, consequentemente, causar obstrução do cateter venoso central utilizado para a administração da nutrição parentérica, oclusão de pequenos vasos sanguíneos e danos nalguns órgãos, podendo a morte ser o desfecho quando estes precipitados se acumulam, por exemplo, no pulmão^{101,102}. A reação cálcio-fosfato é um destes casos. Existem muitos fatores que comprometem a compatibilidade e a estabilidade do cálcio e do fosfato nas misturas de nutrição parentérica, entre eles, a ordem de adição dos constituintes da mistura. Assim sendo, a ordem de adição deve ser criteriosamente definida de maneira a evitar instabilidades químicas que podem ser fatais. Por isso, a adição de cálcio e de fosfato inorgânico deve ser espaçada pela adição de outros nutrientes para prevenir a precipitação de sais de fosfato insolúveis^{101,102}. Analisando o anexo 11, é possível perceber a aplicação desta recomendação, ou seja, o cálcio (Gluc Ca) é adicionado à preparação e, antes de se adicionar o fosfato (Glycophos), são adicionados outros constituintes.

Concluindo, é crucial que a mistura nutritiva seja estável desde a preparação até ao momento da administração e isso só é possível quando o farmacêutico está ciente de todos os aspetos que podem condicionar a qualidade, a segurança e a eficácia da preparação. Daí a importância do seu papel na preparação da nutrição parentérica.

3.5. Atividade 5: Caso Clínico - uma nova abordagem terapêutica para o cancro da mama triplo negativo

Na última semana de estágio no CHUPorto foi-me proposto analisar um caso clínico juntamente com as minhas colegas estagiárias. O caso tratava-se de um adulto diagnosticado com cancro da mama triplo negativo, submetido a diferentes abordagens terapêuticas de acordo com as *guidelines*^{103,104}, mas com um diagnóstico final de progressão da doença. Uma vez que não existiam alternativas terapêuticas eficazes, foi necessário recorrer ao programa de acesso precoce para se conseguir obter aprovação do Infarmed para a utilização de Trodelvy (sacituzumab govitecano), uma terapia promissora em doentes com cancro da mama triplo negativo¹⁰⁵. O pedido foi aprovado porque cumpria todos os critérios presentes no programa de acesso precoce deste medicamento, ou seja, tratava-se de um doente adulto com cancro da mama triplo negativo metastático, com progressão da doença após tratamento

com duas ou mais terapêuticas sistêmicas para doença avançada e em que um dos tratamentos realizados incluiu taxanos¹⁰⁶.

O cancro da mama triplo negativo é um tipo de cancro da mama que não expressa o recetor de estrogénio, o recetor de progesterona e o recetor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico humano, daí as escassas opções de tratamento já que não possui nenhum destes três recetores como alvo terapêutico¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. É responsável por cerca de 10 a 15% dos casos de cancro da mama e é caracterizado pela elevada capacidade invasora, pelo alto poder de metastização, pela elevada propensão a recaídas e pelo mau prognóstico¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Assim sendo, torna-se necessário a existência de novas abordagens terapêuticas para este tipo de casos.

O fármaco sacituzumab govitecano, conhecido por Trodelvy, é um conjugado anticorpo-fármaco que tem como alvo o Trop-2, um antigénio da superfície celular trofoblástica envolvido no crescimento e progressão do tumor. O sacituzumab é um anticorpo monoclonal humanizado dirigido para o Trop-2. O SN-38, o metabolito ativo do irinotecano, é um inibidor da topoisomerase I, que se liga covalentemente ao anticorpo através do CL2A, um ligante hidrolisável. De realçar que a cada molécula de sacituzumab se encontram ligadas sensivelmente sete a oito moléculas de SN-38^{109,110}.

Inicialmente, o sacituzumab govitecano liga-se ao Trop-2 expresso pelas células tumorais, havendo internalização do conjugado na célula tumoral. De seguida, há libertação do SN-38 resultante da clivagem do ligante hidrolisável. Por fim, há interação do SN-38 com a topoisomerase I e, conseqüentemente, impedimento da religação das cadeias simples, o que resulta em dano no DNA e, por conseguinte, apoptose e morte das células¹⁰⁹⁻¹¹¹.

O sacituzumab govitecano é administrado por via intravenosa uma vez por semana, no dia 1 e no dia 8 de ciclos de tratamento de 21 dias, sendo a dose recomendada de 10 mg/kg de peso corporal¹¹⁰. Segundo o RCM¹¹⁰, a primeira perfusão deve ser administrada durante um período de 3 horas ao passo que as perfusões seguintes devem ser administradas ao longo de um período de 1 a 2 horas, isto se as perfusões anteriores tiverem sido toleradas. Em caso de progressão da doença ou toxicidade intolerável o tratamento deve ser interrompido¹¹⁰. De salientar que a diarreia, as náuseas, a neutropenia, a fadiga, a alopecia, a anemia, os vômitos, a obstipação, a diminuição do apetite, a tosse e a dor abdominal são as reações adversas mais frequentemente notificadas, mas que com uma intervenção preventiva podem ser controladas^{109,110}. Por exemplo, para prevenção das náuseas e vômitos moderados é aconselhado o tratamento com dois medicamentos, dexametasona com um antagonista dos recetores da 5-hidroxitriptamina 3^{109,110}.

Antes da administração é necessário reconstituir e diluir o medicamento. Por isso, para além de ser importante saber o peso da doente, é também crucial saber que um frasco para injetáveis contém 200 mg de pó de sacituzumab govitecano e que, após reconstituição, um mililitro de solução contém 10 mg de medicamento. Caso não seja utilizado de imediato, o saco que contém a solução diluída para perfusão deve ser conservado no frigorífico (2-8°C) por um período máximo de 4 horas¹¹⁰.

Para o estudo deste caso clínico foi realizado um powerpoint e achamos pertinente falar de alguns tópicos, entre eles, a história clínica do doente, o que é o cancro da mama triplo negativo e a sua incidência a nível mundial, o tratamento a que o doente foi submetido de acordo com as *guidelines*, as características do sacituzumab govitecano (o que é, mecanismo de ação, reações adversas, posologia, modo de administração, preparação e prazo de utilização) e as condições que permitiram recorrer ao programa de acesso precoce. Em grupo foi feito o levantamento bibliográfico que permitiu responder a todos estes tópicos que tínhamos definido abordar.

Em conclusão, foi-me dada a oportunidade de estudar um caso clínico de um doente do CHUPorto com uma patologia tratada com um medicamento recentemente autorizado pela *European Medicines Agency* e sujeito ao programa de acesso precoce^{106,110}. Esta atividade foi muito enriquecedora para mim, porque me permitiu aplicar alguns conhecimentos adquiridos ao longo do meu ciclo de estudos, bem como aprender outros novos.

PARTE 2: Temas de desenvolvimento

1. Tema 1: Semaglutido - nova abordagem contra o excesso de peso e a obesidade

1.1. Enquadramento

Ao longo do meu estágio na FC verifiquei que o medicamento Ozempic[®], cuja substância ativa é o semaglutido, era prescrito na maioria dos casos para a perda de peso. Num dia, em conversa com a diretora técnica foi-me colocada a questão “Será que este medicamento pode ser utilizado para situações de emagrecimento?”.

O Ozempic[®] está indicado apenas para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 (DM2) não controlada em adultos, como adjuvante da prática de exercício físico e da dieta, em

situações em que é utilizado com outros medicamentos para o tratamento da DM2 ou então em monoterapia quando o tratamento com metformina é considerado inapropriado¹¹². Contudo, após pesquisa, constatei que o semaglutido reduz o peso corporal e a massa de gordura corporal, o que pode ser vantajoso pois muitos utentes com DM2 têm excesso de peso ou obesidade.

Mas será que existe algum medicamento, em que a substância ativa seja o semaglutido, aprovado para o controlo de peso em pessoas com excesso de peso ou obesidade? Antes de responder a esta questão, decidi explorar o mecanismo fisiológico de uma molécula endógena (peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1)) no controlo do peso, para conseguir entender o mecanismo de ação do semaglutido, um análogo dessa molécula.

Tendo em conta o número de pessoas com excesso de peso e obesidade no nosso país, torna-se cada vez mais relevante a existência de tratamentos eficazes para este problema de saúde.

1.2. Excesso de peso e obesidade: um problema de saúde pública

A obesidade é uma doença crónica que está associada a algumas complicações clínicas, não só físicas como também psicológicas, com impacto na qualidade de vida e na longevidade. Entre elas destacam-se a resistência à insulina e DM2, hipertensão, dislipidemia, doenças cardiovasculares (insuficiência cardíaca, cardiopatia isquémica), esteatose hepática não alcoólica, osteoartrite, apneia do sono, cancro e mais recentemente foi relacionada com o aumento do número de hospitalizações causadas pela doença Covid-19¹¹³⁻¹¹⁵.

Segundo a Organização Mundial de Saúde, em 2016, 650 milhões de adultos eram obesos (IMC igual ou superior a 30 kg/m²) e 1,2 mil milhões tinham excesso de peso (IMC entre 25 e 29,9 kg/m²)¹¹⁶. Relativamente a Portugal, aproximadamente um milhão de adultos tem obesidade e cerca de metade da população apresenta excesso de peso¹¹⁷.

Embora as alterações no estilo de vida (mudanças nos hábitos alimentares e prática de exercício físico) sejam a base do controlo do peso, perdê-lo e mantê-lo torna-se um desafio e, por isso, a farmacoterapia como adjuvante destas alterações pode fazer com que as pessoas consigam perder peso e evitar a sua recuperação, melhorando também as complicações associadas a este problema de saúde pública (a perda de peso de 5 a 15% pode melhorar algumas destas complicações). No entanto, relativamente poucos tratamentos farmacológicos estão aprovados para o efeito^{113,114,118}.

Os agonistas do recetor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1RAs) foram inicialmente desenvolvidos para tratar a DM2, contudo observaram-se reduções de peso durante o tratamento, o que fez com que fossem estudados em pessoas com excesso de peso e obesidade. Atualmente, existem dois fármacos desta classe aprovados para este problema de saúde, o liraglutido e o semaglutido^{113,114}.

1.3. Peptídeo 1 semelhante ao glucagon

O GLP-1, uma hormona peptídica constituída por 30 aminoácidos (figura 1), é sintetizado principalmente pelas células L enteroendócrinas intestinais e menos extensamente pelas células α pancreáticas e pelos neurónios do tronco encefálico (especialmente pelos neurónios do núcleo do trato solitário), sendo o proglucagon o precursor desta hormona. É maioritariamente secretado após a refeição, sobretudo quando as refeições são ricas em gorduras e hidratos de carbono^{119,120}.

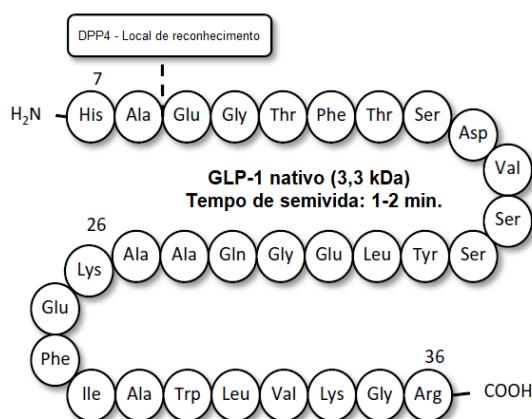


Figura 1: Estrutura do GLP-1 humano nativo (GLP-1 7-36). Adaptado de (119).

Após secreção, o GLP-1 tem um tempo de semivida muito curto (inferior a 2 minutos no plasma) devido à sua degradação pela enzima dipeptidil peptidase 4 (DPP4)^{119,121}.

Fisiologicamente, o GLP-1 é responsável principalmente pelo aumento da secreção de insulina dependente dos níveis de glucose, pela supressão da secreção de glucagon, redução da produção hepática de glucose, proliferação de células β , regulação da função cardiovascular e imunológica, inibição do esvaziamento gástrico e ação anorexígena central^{121,122}.

As formas ativas do GLP-1 exercem os seus efeitos através da ligação aos recetores do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1Rs), um recetor acoplado à proteína G que é expresso em diversos locais do nosso organismo como, por exemplo, no pâncreas, intestino, estômago, nervo vago e sistema nervoso central¹²¹.

1.3.1. Ação do peptídeo 1 semelhante ao glucagon no sistema nervoso central

Como mencionado anteriormente, o GLP-1 é sintetizado nos neurónios do núcleo do trato solitário que se projetam para regiões que expressam GLP-1Rs, exercendo aí a sua função¹²¹.

De acordo com Geloneze et al. em 2017¹²¹, o GLP-1 ao atuar no hipotálamo, mais especificamente no núcleo arqueado, afeta as vias de sinalização anorexígenas, pela estimulação direta dos neurónios POMC/CART, e as vias de sinalização orexígenas, através da inibição indireta dos neurónios NPY/AgRP. Há hipóteses que defendem que esta ação sobre os neurónios NPY/AgRP ocorre via transmissão GABAérgica (figura 2 - 1). Como resultado da ação do GLP-1 verifica-se a redução da ingestão de alimentos¹²¹.

No hipotálamo, mais concretamente no núcleo paraventricular, a ação do GLP-1 sobre o GLP-1R estimula a libertação de oxitocina que também pode contribuir para a redução da ingestão de alimentos, exercendo assim efeitos anorexígenos¹²¹ (figura 2 - 2).

Um dos fenómenos que está associado à etiologia da obesidade é a resistência a hormonas anorexígenas como a leptina e a insulina. Esta resistência pode advir, por exemplo, da inflamação hipotalâmica/gliose provocada pelo consumo de dietas hiperlipídicas. No que diz respeito às células da glia, estas só expressam GLP-1R em resposta à inflamação, por isso atuando no hipotálamo, o GLP-1 pode reduzir a gliose hipotalâmica e, consequentemente, contribuir para a redução da ingestão de alimentos e para o aumento do gasto energético¹²¹ (figura 2 - 3).

Ainda no hipotálamo, especificamente no núcleo ventromedial, a ativação do GLP-1R pode levar ao aumento do gasto energético à custa da termogénese do tecido adiposo castanho (responsável pela geração de calor) e do escurecimento do tecido adiposo branco (local de armazenamento de energia) (figura 2 - 4). Esta conexão existente entre o núcleo ventromedial e o tecido adiposo castanho e o tecido adiposo branco ocorre através do sistema nervoso simpático. De realçar que o tecido adiposo castanho regula o gasto energético através do processo de termogénese, processo esse que ocorre por meio da proteína de desacoplamento 1, também denominada termogenina, que é capaz de desacoplar a respiração mitocondrial, promovendo assim a geração de calor em lugar de ATP. Já o escurecimento do tecido adiposo branco induz a síntese de mitocôndrias e aumenta a capacidade lipolítica¹²¹.

Na área tegmental ventral, um centro de recompensa, o GLP-1 é capaz de suprimir a sinalização da dopamina mesolímbica, responsável pelo prazer sentido após o consumo de

determinados alimentos, contribuindo assim para a redução da ingestão de alimentos altamente palatáveis¹²¹ (figura 2 – 5).

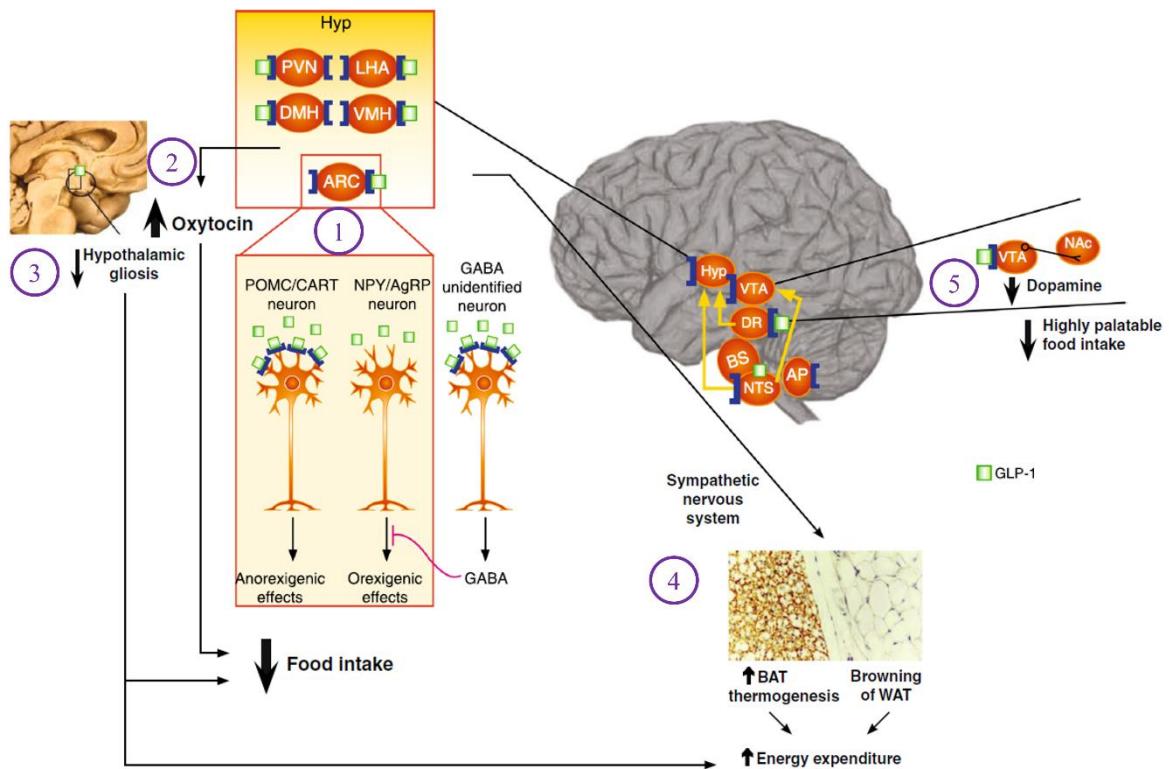


Figura 2: Mecanismo de ação do GLP-1 no sistema nervoso central. A azul estão representados os GLP-1Rs e a verde o GLP-1. Hipotálamo (Hyp), área tegmental ventral (VTA), núcleo dorsal da rafe (DR), tronco cerebral (BS), núcleo do trato solitário (NTS), área postrema (AP), núcleo paraventricular (PVN), área hipotalâmica lateral (LHA), núcleo dorsomedial (DMH), núcleo ventromedial (VMH), núcleo arqueado (ARC), núcleo accumbens (NAc), tecido adiposo castanho (BAT), tecido adiposo branco (WAT), pró-opiomelanocortina (POMC), transcrito regulado pela cocaína e pela anfetamina (CART), neuropeptídeo Y (NPY), peptídeo relacionado com o gene agouti (AgRP), ácido gama-aminobutírico (GABA). ↑: Indica aumento; ↓: Indica diminuição. Adaptado de (121).

1.3.2. Comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central

Como mencionado anteriormente, o GLP-1 é sintetizado pelas células L enteroendócrinas intestinais. Este também pode interagir com o sistema nervoso central através dos GLP-1Rs existentes nas fibras que inervam a veia porta e o gânglio nodoso do nervo vago (figura 3). Contudo, o papel da via vagal nos efeitos do GLP-1 na ingestão de alimentos e regulação do metabolismo energético permanece controverso^{121,123}. Há hipóteses que apoiam que através dos circuitos vagais o GLP-1 é capaz de retardar o esvaziamento gástrico, aumentando a sensação de saciedade e, consequentemente, auxiliam na redução do peso¹²⁴.

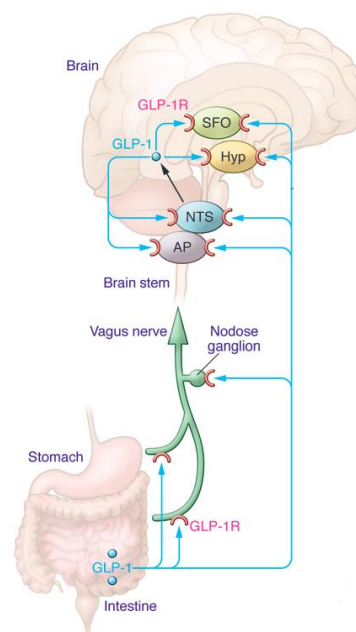


Figura 3: GLP-1: comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Adaptado de (123).

1.4. Agonistas do recetor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon: semaglutido

A farmacoterapia, como adjuvante das alterações do estilo de vida, permite ajudar as pessoas com excesso de peso e obesidade a alcançarem as metas de perda de peso estabelecidas, a evitar o ganho de peso e a melhorar algumas complicações de saúde associadas. A terapia com GLP-1RAs, apesar de ter sido desenvolvida inicialmente para o tratamento da DM2, é agora uma opção eficaz para o tratamento do excesso de peso e obesidade uma vez que reduz o apetite, aumenta a saciedade e atrasa o esvaziamento gástrico^{113,114,118}.

O semaglutido é um GLP-1RA desenvolvido para exercer os mesmos efeitos que GLP-1 e ser menos propenso à degradação enzimática. A estratégia do seu desenvolvimento foi tornar o peptídeo o mais semelhante possível ao GLP-1 endógeno de modo a evitar reações adversas imunológicas. Assim sendo, o semaglutido é constituído por 31 aminoácidos e apresenta uma sequência 94% homóloga à do GLP-1 humano, com algumas diferenças estruturais como se pode observar na figura 4^{122,125}.

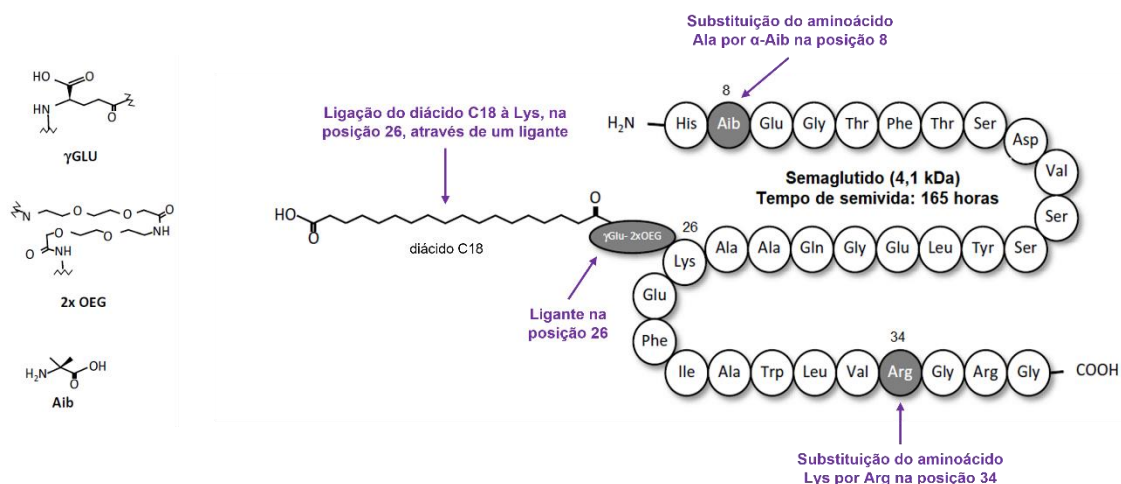


Figura 4: Estrutura do semaglutido ($C_{187}H_{291}N_{45}O_{59}$) e alterações estruturais face à estrutura do GLP-1 humano nativo. Adaptado de (119,126).

A substituição do aminoácido alanina pelo ácido α -aminoisobutírico na 8ª posição protege o semaglutido da degradação enzimática provocada pela DPP4 e não compromete a sua ligação aos GLP-1Rs^{122,125,126}.

A acilação do aminoácido lisina na 26ª posição permitiu a ligação do diácido C18 através de um ligante hidrofílico γ Glu-2xOEG (figura 4). Estas modificações resultam na maior afinidade para a albumina (uma proteína plasmática com um tempo de semivida de várias semanas)^{122,125-127}.

A substituição na 34ª posição do aminoácido lisina pelo aminoácido arginina possibilitou a acilação específica da lisina da 26ª posição, sem comprometer a ligação ao GLP-1R^{125,126}.

Estas alterações permitiram desenvolver um GLP-1RA com diferente perfil farmacocinético em relação ao GLP-1 endógeno e a outras agonistas. Por exemplo, o tempo de semivida do semaglutido é de 165 horas o que faz com que a sua administração subcutânea seja realizada uma vez por semana, logo melhora a adesão da pessoa que está a realizar o tratamento^{122,127}.

1.4.1. Wegovy® vs Ozempic®

De acordo com o Infomed (base de dados de medicamentos de uso humano) em Portugal só um medicamento está comercializado com a substância ativa semaglutido, o Ozempic®. Este está indicado apenas para o tratamento da DM2, contudo é possível verificar a redução de peso e de massa de gordura corporal em doentes que fazem esta terapia¹¹².

Em 2021, a *Food and Drug Administration* aprovou a injeção subcutânea de semaglutido, comercializado como Wegovy[®], e este sim, está indicado, segundo o RCM¹²⁸, para o “controlo do peso, incluindo perda de peso e manutenção de peso, em adultos com IMC inicial igual ou superior a 30 kg/m² ou com IMC igual ou superior a 27 kg/m² e inferior a 30 kg/m² na presença de, pelo menos, uma comorbilidade relacionada com o peso, como disglícemia (pré-diabetes ou DM2), hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular”. Este tratamento está indicado como adjuvante de uma dieta hipocalórica e da prática de exercício físico¹²⁸⁻¹³⁰. Em 2022, a *European Medicines Agency* garantiu a autorização de introdução no mercado de Wegovy[®] válida em toda a União Europeia¹³¹. Contudo, ainda não existem apresentações comercializadas em Portugal.

Apesar de conterem a mesma substância ativa, estes dois medicamentos têm indicações terapêuticas diferentes. Isso pode estar relacionado com a dose. Os ensaios clínicos demonstraram que a administração subcutânea de semaglutido uma vez por semana na dose de 2,4 mg reduz o peso corporal em adultos com excesso de peso e obesidade¹¹³⁻¹¹⁵. Ora, segundo o RCM do Ozempic^{®112}, não está recomendado a administração de doses semanais superiores a 2 mg, já para o Wegovy[®] a dose de manutenção é de 2,4 mg uma vez por semana, daí estar indicado para o controlo do peso^{128,130}.

1.4.2. Reações adversas associadas à terapêutica com semaglutido

Devido à existência de GLP-1Rs em diferentes locais do nosso organismo, vários efeitos adversos podem ser observados durante o tratamento com GLP-1RAs, em especial com o semaglutido. Entre eles destacam-se os efeitos gastrointestinais. Assim, com o intuito de reduzir as manifestações gastrointestinais do semaglutido, deve-se fazer uma gradação da dose ao longo de 16 semanas até atingir a dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana, ou seja, de quatro em quatro semanas a dose semanal vai sendo aumentada (0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 1,7 mg) até atingir a dose de manutenção^{128,130,132}. Como mencionado anteriormente, o Wegovy[®] ainda não é comercializado em Portugal.

Para além dos efeitos adversos gastrointestinais, outras complicações podem estar associadas a este fármaco, das quais hipoglicemia, doença aguda da vesícula biliar, lesão renal aguda, hipersensibilidade, tumores das células C da tiroide, aumento da frequência cardíaca, pancreatite aguda e retinopatia diabética em doentes com DM2. Algumas destas complicações são detalhadas de seguida^{128,130,132}.

1.4.2.1. Reações adversas gastrointestinais

As reações adversas gastrointestinais geralmente apresentam gravidade leve a moderada, sendo por vezes autolimitadas. As náuseas, os vômitos e a diarreia são as manifestações que se verificam mais frequentemente^{118,128,130,132}.

Como estratégia para prevenir estes efeitos é recomendado o aumento gradual da dose, como mencionado anteriormente, a ingestão lenta de reduzidas porções de alimentos preferencialmente com baixo teor de gordura. Quando já estiver saciado, deve interromper a refeição^{118,132}.

Ainda não estão totalmente esclarecidos os mecanismos envolvidos no aparecimento das náuseas, dos vômitos e da diarreia. Há uma hipótese que relaciona o retardamento do esvaziamento gástrico com o surgimento das náuseas¹³².

1.4.2.2. Hipoglicemia

Um dos principais objetivos do tratamento com GLP-1RAs é reduzir os níveis de glucose no sangue. Portanto, há a preocupação sobre o risco de hipoglicemia em pessoas que estejam a realizar o tratamento com semaglutido mas que não tenham DM2. O que acontece é que este fármaco promove a secreção de insulina dependente dos níveis de glucose e, em condições hipoglicémicas, não ocorre a supressão da secreção de glucagon. Isto faz com que o risco de ocorrer esta reação adversa nesta população seja baixo, bem como em doentes com DM2^{118,132}.

Em pessoas que estejam sob tratamento de insulina ou medicamentos secretagogos de insulina há um risco mais elevado de surgir hipoglicemia. Assim, a redução da dose de insulina ou de secretagogo de insulina é uma medida que poderá minimizar a ocorrência deste efeito adverso^{128,130,132}.

1.4.2.3. Doença aguda da vesícula biliar

A colecistite e a colelitíase podem surgir durante o tratamento com semaglutido^{121,123,125}.

O mecanismo que explica o aparecimento destes efeitos requer mais estudos, no entanto, há uma hipótese que refere que a elevada e rápida perda de peso aumenta o risco de colelitíase. Porém, isto também se verifica quando não há uma perda de peso substancial^{130,132}.

Além disso, os GLP-1RAs demonstraram diminuir a motilidade da vesícula biliar, o que pode explicar o aumento da formação de cálculos biliares¹³².

1.4.2.4. Lesão renal aguda

A desidratação provocada por náuseas, vômitos e diarreia pode explicar a lesão renal aguda e o agravamento da insuficiência renal crônica que se verifica em alguns doentes a fazerem tratamento com semaglutido^{130,132}.

1.4.2.5. Hipersensibilidade

Durante o tratamento podem ocorrer reações de hipersensibilidade como, por exemplo, anafilaxia e angioedema. Como medicamentos constituídos por proteínas têm um potencial imunogénico associado, devem ser monitorizadas as reações de hipersensibilidade provocadas pelo semaglutido visto tratar-se de um fármaco peptídico^{128,130,132}.

1.4.2.6. Tumores das células C da tiroide

Em ensaios clínicos realizados com ratinhos e ratos, a exposição das células C da tiroide ao semaglutido resultou na hiperplasia destas células, devido ao aumento da síntese de calcitonina, e consequentemente, aumentou o risco de aparecimento de adenomas e carcinomas (tumores de células C da tiroide)^{128,130,132}.

Apesar do risco ser baixo, não pode ser totalmente descartado e, por isso, pessoas com história pessoal ou familiar de carcinoma medular da tiroide ou de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 não devem fazer o tratamento com este fármaco^{128,130,132}.

1.4.2.7. Aumento da frequência cardíaca

O tratamento com semaglutido aumenta a frequência cardíaca em repouso. No entanto, os efeitos benéficos que este fármaco tem sobre os fatores de risco cardiovasculares (obesidade, diabetes, por exemplo) superam o risco deste efeito adverso¹³¹. Mas caso haja um aumento sustentado da frequência cardíaca em repouso, este fármaco deve ser descontinuado^{128,130}.

1.5. Conclusão

Para finalizar, destacar que a ação do semaglutido na redução do apetite, na alteração das preferências alimentares e no aumento da sensação de saciedade, pode ser explicada pelo seu mecanismo de ação ao nível do sistema nervoso central. Apesar de estar associado a efeitos adversos gastrointestinais, estes são normalmente leves a moderados e, por vezes,

autolimitados. De modo geral, a terapia com GLP-1RAs, inclusive com semaglutido, é bem tolerada e eficaz. Esta permite que as pessoas com excesso de peso ou obesidade consigam atingir reduções de peso de 5 a 15% e, conseqüentemente, consigam melhorar algumas complicações de saúde associadas^{118,128,130}.

Este projeto foi elaborado não só com o propósito de responder à questão colocada inicialmente, mas também com o objetivo de explorar o mecanismo de ação do semaglutido na redução e manutenção do peso.

O semaglutido é uma molécula relativamente recente no mercado. O Ozempic® está indicado apenas para o tratamento da DM2, no entanto, é muitas vezes prescrito para a redução de peso. Este ano foi aprovado, pela *European Medicines Agency*, um novo medicamento para o tratamento do excesso de peso e obesidade e que contém esta mesma substância ativa.

Enquanto profissionais de saúde devemos estar em atualização permanente e, foi nesse sentido, que decidi apresentar este projeto à equipa da farmácia. Como suporte da formação interna, realizei um PowerPoint que se encontra em anexo (anexo 12). Devido à afluência dos utentes à farmácia e à existência de diferentes turnos, optei por realizar a apresentação não para toda a equipa simultaneamente, mas em grupos mais pequenos para nunca estar em causa o atendimento ao público, nem causar transtorno à própria farmácia.

É importante referir que ainda há necessidade de realizar mais estudos para entender melhor alguns mecanismos de ação implicados na perda de peso e na ocorrência de certos efeitos adversos.

2. **Tema 2:** Hidroclorotiazida – risco de cancro da pele não melanoma

2.1. Enquadramento

Durante o estágio em farmácia comunitária, mais especificamente, no período em que estive no atendimento, verifiquei que um elevado número de utentes realizam medicação crónica com hidroclorotiazida (HCTZ). Muitos deles tratavam-se de pessoas que trabalhavam nos seus quintais e que não tinham os devidos cuidados quando expostos ao sol.

Em 2018, o Infarmed redigiu um comunicado dirigido aos profissionais de saúde em que alerta quanto à evidência existente de risco aumentado de cancro da pele não melanoma (CPNM) em indivíduos expostos a doses cumulativas de HCTZ¹³³.

Assim sendo, é fundamental o papel do farmacêutico na educação do doente e no reforço de medidas preventivas, com o intuito de minimizar o risco de cancro cutâneo associado a este fármaco.

Este projeto teve como principal objetivo perceber o mecanismo de ação da HCTZ no aumento do risco de CPNM, com base nas propriedades fotossensibilizadoras deste fármaco.

2.2. Cancro da pele não melanoma

O CPNM é um problema de saúde pública que engloba diferentes neoplasias cutâneas malignas, sendo as mais comuns o carcinoma basocelular ou basiloma (CBC) e o carcinoma espinocelular ou pavimentocelular (CEC) (figura 5)¹³⁴⁻¹³⁶. Embora o CPNM tenha baixa capacidade metastática, está associado a uma elevada taxa de recidiva de cancro cutâneo, daí a morbilidade significativa¹³⁵. Ao longo dos anos, tem-se observado um aumento do número de casos diagnosticados de CPNM em todo o mundo, inclusive em Portugal, o que implica um ajuste orçamental por parte dos sistemas de saúde face à necessidade de diagnosticar, tratar e acompanhar a evolução destas neoplasias^{135,137,138}.

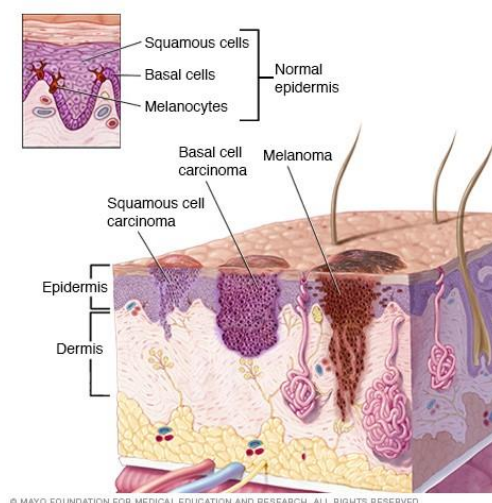


Figura 5: Representação esquemática da pele: CBC e CEC. Retirado de (139).

O CBC é o tumor maligno da pele mais frequente na população caucasiana. Cresce lentamente em zonas do corpo expostas ao sol, particularmente no rosto, cabeça e pescoço. O CEC é menos frequente que o CBC, no entanto não deixa de ser uma neoplasia cutânea muito comum. É mais invasivo que o CBC e desenvolve-se em áreas corporais expostas ao sol, nomeadamente, no rosto, pescoço, orelhas, lábios e dorso das mãos¹³⁴⁻¹³⁶. Alguns indivíduos com CEC desenvolvem primeiramente queratose actínica, uma condição pré-maligna da pele que resulta da excessiva exposição ao sol^{135,136}. Esta dermatose pré-maligna

crece lentamente, geralmente sem causar nenhum sintoma, ainda que nalguns casos possa ocorrer prurido ou dor¹³⁶.

Apesar de se tratar de diferentes neoplasias malignas, o CBC e o CEC têm alguns fatores de risco comuns, entre eles, a exposição à radiação ultravioleta (UV) (principal fator de risco dos cânceres da pele, sobretudo devido à diminuição da camada de ozono) que geralmente é intensa e intermitente no CBC e cumulativa e crónica no CEC, o fototipo I ou II segundo a escala de Fitzpatrick, a exposição à luz UV artificial para fins cosméticos ou terapêuticos, o sistema imunológico enfraquecido devido, por exemplo, ao tratamento com fármacos imunossupressores, a ocorrência prévia de CBC ou CEC e mais raramente, o xeroderma pigmentosum e o albinismo oculocutâneo^{135,140}.

Alguns estudos têm colocado em evidência a relação que existe entre a terapêutica com fármacos com propriedades fotossensibilizadoras, entre os quais anti-hipertensores como a HCTZ, e o risco de CPNM^{141,142}.

2.3. A hidroclorotiazida no tratamento da hipertensão arterial

De acordo com o estudo do Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, baseado nos dados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico, em 2015 a prevalência estimada de hipertensão da população residente em Portugal, entre os 25 e os 74 anos de idade, foi de 36%. Esta foi consideravelmente superior na população idosa (71,3%), com idade compreendida entre os 65 e os 74 anos, e na população do sexo masculino (39,6%)¹⁴³.

As diretrizes da *European Society of Cardiology* e da *European Society of Hypertension* de 2018 para o tratamento da hipertensão arterial alertam para a necessidade de tratamento farmacológico para a maioria dos doentes, além de alterações no estilo de vida, para atingir um bom controlo de pressão arterial. Estão recomendadas cinco classes farmacológicas para a terapêutica de rotina da hipertensão, entre elas, os diuréticos como é o caso das tiazidas, que demonstraram eficácia na redução da pressão arterial e dos eventos cardiovasculares^{135,144}. De realçar que, segundo um estudo realizado na população portuguesa, depois dos inibidores da enzima de conversão da angiotensina, as tiazidas e os seus análogos foram os medicamentos mais prescritos, sendo a HCTZ a mais prescrita^{135,145}.

A HCTZ pertence ao grupo farmacoterapêutico 3.4.1.1 “Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Diuréticos: Tiazidas e análogos” e está aprovada para o tratamento da hipertensão arterial e de edemas de causa cardíaca, renal ou hepática^{43,146}.

É essencialmente no túbulo contornado distal que este fármaco exerce a sua ação (figura 6). Ao inibir o cotransportador Na^+/Cl^- localizado na membrana apical das células epiteliais, impede a reabsorção de NaCl e, consequentemente, aumenta a natriurese e a diurese. A redução da concentração de Na^+ no meio intracelular resulta num aumento da troca de $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ na membrana basolateral, aumentando assim a reabsorção de Ca^{2+} para a corrente sanguínea^{146,147}.

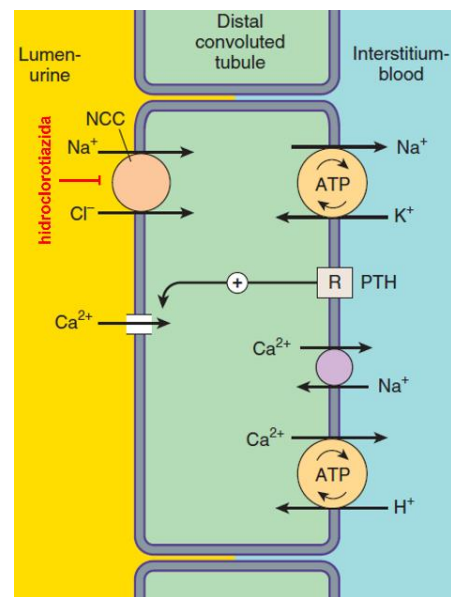


Figura 6: Túbulo contornado distal - mecanismo de ação da HCTZ.
NCC: cotransportador Na^+/Cl^- .
Adaptado de (147).

2.4. Risco de cancro da pele não melanoma associado à terapêutica com hidroclorotiazida

Como mencionado anteriormente, alguns estudos realizados recentemente demonstraram uma relação entre a exposição a doses cumulativas de HCTZ e o risco de CPNM^{135,141,142}. Os mecanismos envolvidos nesta associação não estão totalmente esclarecidos, no entanto sabe-se que a HCTZ tem propriedades fotossensibilizadoras e que, atuando sinergicamente com a radiação UV, poderá levar a potenciais efeitos carcinogénicos¹³⁵.

A fotossensibilidade é uma reação excessiva ou anormal da pele face à exposição à luz UV ou visível¹⁴⁸. Quando mediada por fármacos com propriedades fotossensibilizadoras, ocorre sobretudo após exposição da pele à radiação UVA (320-390 nm) e à luz visível (390-700 nm)^{148,149}.

Em zonas da pele fotossensíveis, estes fármacos são excitados por fotões, causando danos na membrana celular e no DNA¹⁴⁹. Algumas consequências da reação de fotossensibilidade são subclínicas e, por isso, o que acontece muitas vezes é que estes efeitos acabam por não ser perceptíveis pelos doentes. Existem muitos fármacos fotossensibilizantes e, por vezes, é possível prever essa propriedade com base na sua estrutura química¹⁴⁸.

A HCTZ é uma benzotiadiazina substituída por um grupo cloro na posição 6 e uma sulfonamida na posição 7. Compostos cíclicos com ligações simples e duplas alternadas absorvem bem a radiação, assim sendo, este fármaco atua como um cromóforo devido ao anel aromático presente na sua estrutura molecular (figura 7)¹⁴⁸.

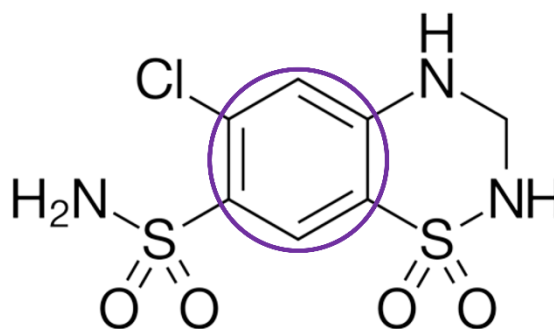


Figura 7: Fórmula de estrutura da HCTZ. O anel aromático é um grupo cromóforo (rodeado a roxo).

2.4.1. Formação de dímeros de pirimidina ciclobutano

Um dos mecanismos envolvidos na carcinogénese induzida pela exposição à radiação UVA é a formação de dímeros de pirimidina ciclobutano (CPDs) (figura 8)^{135,149-151}.

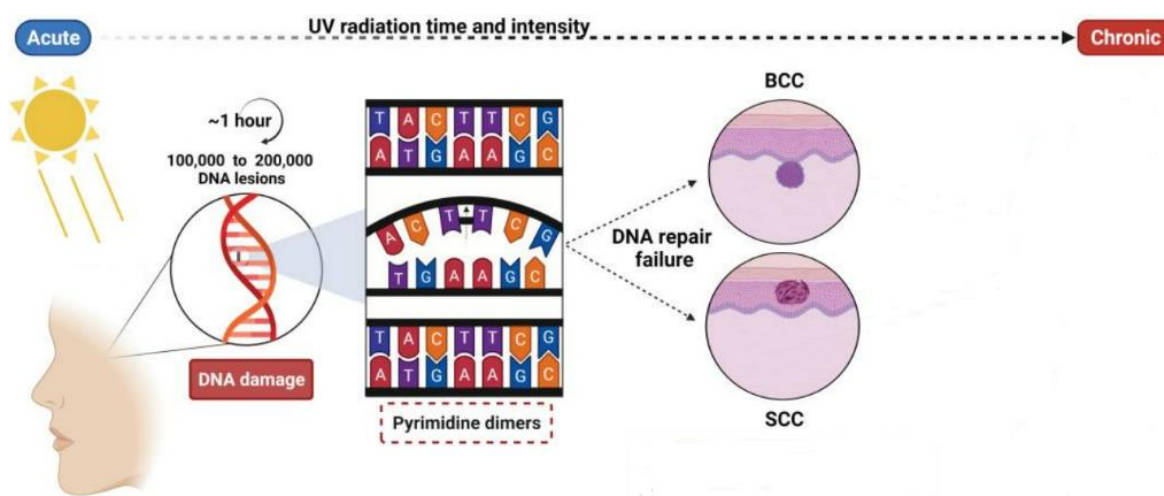


Figura 8: Lesões estruturais do DNA provocadas pela exposição à radiação UV (CPDs). O comprometimento da reparação do DNA afeta os processos de replicação e transcrição das células e, conseqüentemente, inicia-se o processo de carcinogénese (BCC: carcinoma basocelular e SCC: carcinoma espinocelular). Adaptado de (150).

Os CPDs são lesões que afetam apenas uma cadeia do DNA (intracadeia) e que se formam por ligações cruzadas entre duas pirimidinas adjacentes, mais frequentemente entre duas timinas, através de um anel de ciclobutano. Estas lesões interferem com o processo de replicação e transcrição e, por isso, é fundamental que durante o processo de reparação do DNA haja remoção destes dímeros¹⁵².

A reparação por excisão de nucleotídeos é o principal mecanismo de remoção de CPDs e nesta via está envolvido um grande complexo enzimático constituído pela DNA helicase, DNA polimerase e DNA ligase^{152,153}.

A acumulação de lesões no DNA pode comprometer os mecanismos de reparação. Caso seja afetado um gene envolvido na regulação da proliferação, diferenciação e reparação do DNA celular, inicia-se o processo de carcinogénese da pele e consequentemente, desenvolvimento de CBC e CEC (figura 8)¹⁵⁰.

Relativamente à HCTZ, alguns estudos referem que este fármaco atua como um cromóforo (figura 7) capaz de absorver radiação UVA e de transferir energia para as pirimidinas adjacentes, resultando na formação de dímeros de timina com potencial mutagénico^{135,149,154}.

2.4.2. Outros mecanismos plausíveis para o aumento do risco de cancro da pele não melanoma

No estudo de Bigagli et al. em 2021¹⁵⁵, realizado com queratinócitos humanos expostos simultaneamente e cronicamente à HCTZ e à radiação UVA, foram demonstrados alguns mecanismos plausíveis para o aumento do risco de CPNM em pessoas que realizam tratamento com HCTZ, como se pode observar na figura 9.

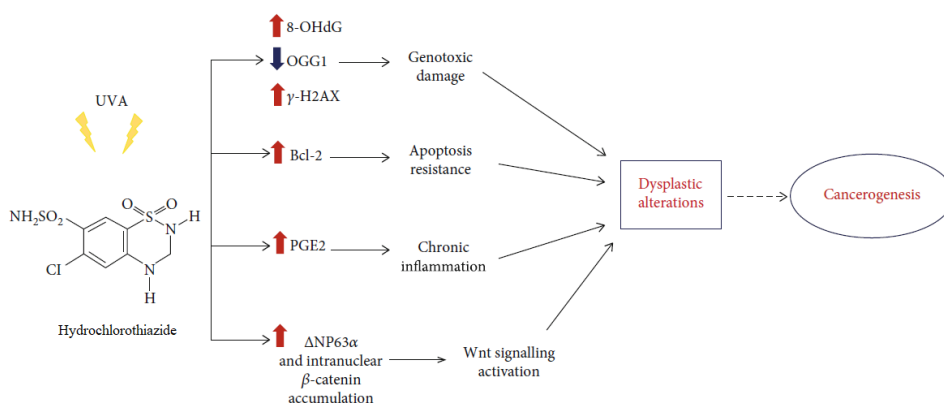


Figura 9: Mecanismos propostos para o aumento do risco de CPNM em pessoas a fazerem tratamento com HCTZ. A genotoxicidade, a diminuição da suscetibilidade à apoptose, a inflamação crónica e a ativação da sinalização Wnt podem contribuir para o início do processo de carcinogénese (CEC). Adaptado de (155).

2.4.2.1. 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina

A 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) é uma lesão oxidativa do DNA causada por espécies reativas de oxigénio. É amplamente utilizada como biomarcador de stress oxidativo e de carcinogénese¹⁵⁶.

Neste estudo, a coexposição crónica à HCTZ e à radiação UVA aumentou ligeiramente os níveis de 8-OHdG¹⁵⁵.

2.4.2.2. 8-oxoguanina DNA glicosilase 1

A 8-oxoguanina DNA glicosilase 1 (OGG1) é uma enzima responsável pela remoção da 8-OHdG e, consequentemente, pela supressão do efeito mutagénico causado pela 8-OHdG. Caso sofra oxidação, a sua atividade fica comprometida¹⁵⁵.

O que se verificou neste estudo, após coexposição crónica à HCTZ e à radiação UVA, foi uma diminuição drástica da atividade e da transcrição de OGG1, ou seja, diminuição da reparação do DNA¹⁵⁵.

2.4.2.3. γ -H2AX

A histonas são proteínas que conferem estabilidade ao DNA. Existem várias famílias, entre elas, a H2A que constitui o octâmero de histonas dos nucleossomas. Quando ocorrem danos no DNA que resultam em quebras da cadeia dupla, sucede-se a fosforilação da histona H2AX, uma variante da família de proteínas H2A, originando a proteína fosforilada γ -H2AX¹⁵⁷.

Neste estudo, a coexposição crónica à HCTZ e à radiação UVA aumentou significativamente o marcador de quebras da cadeia dupla e de fotogenotoxicidade, o γ -H2AX¹⁵⁵.

2.4.2.4. B-cell lymphoma-2

B-cell lymphoma-2 (Bcl-2) é uma proteína com atividade antiapoptótica. Neste estudo, os autores relacionam o aumento considerável da expressão de Bcl-2, após coexposição crónica das células à HCTZ e à radiação UVA, com a aquisição de resistência à apoptose¹⁵⁵.

Segundo a investigação de Liu et al. em 1997¹⁵⁸, a sobreexpressão de Bcl-2 atenua o mecanismo de reparação por excisão de nucleotídeos e, por consequência, retarda a remoção dos CPDs, interferindo na replicação do DNA.

2.4.2.5. Prostaglandina E2

A prostaglandina E2 (PGE2), um mediador inflamatório que resulta da conversão do ácido araquidónico por intermédio da ciclooxigenase 2, promove o crescimento tumoral através da estimulação da angiogénese e da proteção das células tumorais contra a apoptose¹⁵⁹.

O que se verificou neste estudo após coexposição crónica das células à HCTZ e à radiação UVA foi um aumento significativo da produção de PGE2¹⁵⁵.

2.4.2.6. Δ NP63 α

Δ NP63 α é uma proteína sobreexpressa em diferentes tumores de origem epitelial, entre eles, no CEC¹⁶⁰. Esta interfere no processo de fosforilação da β -catenina, diminuindo os níveis de fosforilação da β -catenina e, consequentemente, induzindo a sua acumulação no núcleo¹⁶¹.

Δ NP63 α demonstrou capacidade de supressão da apoptose e de promoção da angiogénese, promovendo assim a proliferação e a sobrevivência das células cancerígenas¹⁶⁰.

Neste estudo, verificou-se um aumento da expressão de Δ NP63 α após coexposição crónica das células à HCTZ e à radiação UVA¹⁵⁵.

2.4.2.7. β -catenina intranuclear

A via de sinalização Wnt regula diversas funções celulares, por isso, a sua desregulação pode originar diversas patologias como, por exemplo, cancro. A ativação da via de sinalização canónica Wnt é caracterizada pelo papel da proteína β -catenina no processo de transcrição de genes alvo¹⁶².

A coexposição à HCTZ e à radiação UVA ativa a via de sinalização Wnt, uma via envolvida na carcinogénese da pele, e isso foi verificado neste estudo através do aumento significativo da acumulação de β -catenina nos núcleos¹⁵⁵.

Assim sendo, a genotoxicidade, a diminuição da reparação do DNA, a resistência à apoptose, a inflamação crónica e a ativação da via de sinalização Wnt/ β -catenina contribuem para o início do processo carcinogénico, especialmente do CEC¹⁵⁵.

É importante mencionar que a HCTZ tem demonstrado um maior impacto no risco de CEC do que de CBC¹³⁵.

2.5. Comunicação dirigida aos profissionais de saúde

A 10 de outubro de 2018, o Infarmed realizou uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde alertando:

- Para a evidência demonstrada em alguns estudos epidemiológicos de um aumento do risco de CPNM em doentes expostos a doses cumulativas crescentes de HCTZ;
- Para a necessidade de informar os doentes, que fazem tratamento com HCTZ isoladamente ou em associação com outros fármacos, quanto ao risco de CPNM, aconselhando-os a vigiar a sua pele regularmente e reforçando as medidas educacionais relativas à exposição à luz solar e à radiação UV;
- Para a necessidade de o médico reconsiderar a terapêutica com HCTZ em doentes com história pessoal ou familiar de cancro da pele¹³³.

Esta comunicação foi efetuada em articulação com a *European Medicines Agency* e com os titulares de Autorização de Introdução no Mercado dos medicamentos contendo HCTZ¹³³.

Tanto o RCM como o Folheto Informativo dos medicamentos constituídos por HCTZ foram atualizados para conter a informação acerca do risco de CPNM^{146,163}. Essa informação encontra-se, por exemplo, na secção das “Advertências e precauções especiais de utilização”¹⁴⁶.

2.6. Medidas educacionais a transmitir aos doentes que fazem tratamento com hidroclorotiazida

No seguimento da comunicação redigida pelo Infarmed, é fundamental reforçar as medidas educacionais no momento da dispensa do medicamento ao doente.

Assim, devem ser aconselhados a verificar periodicamente a sua pele de forma a detetar o surgimento de novas lesões ou então alterações de lesões prévias, sendo que devem informar o médico caso se verifique alguma destas duas situações. As que forem suspeitas devem ser analisadas^{133,135,164}.

A principal forma de minimizar o risco de CBC e CEC é evitar a exposição à luz solar entre as 11 horas e as 16 horas. Além disso, devem ser utilizadas peças de vestuário adequadas, chapéu, óculos de sol para proteger os olhos e a pele sensível ao seu redor e

protetor solar^{133,135,164}. De realçar que as câmaras de bronzamento artificial também devem ser evitadas devido à emissão de radiação UV¹⁶⁴.

Existem no mercado diversos dispositivos médicos específicos para a prevenção da queratose actínica e do CPNM, que contêm um elevado fator de proteção solar. Um dos recomendados na farmácia é constituído por fotoliase, uma enzima que é ativada após absorção da luz azul e que é responsável pela reparação dos danos do DNA, mais especificamente, dos CPDs¹⁶⁵.

2.7. Conclusão

Para finalizar, apesar das doenças do aparelho circulatório serem a maior causa de morte em Portugal, tem-se assistido nos últimos anos a uma redução da mortalidade causada por eventos cardiovasculares, e isso pode ser explicado, em parte, pelo elevado número de doentes a fazer tratamento com HCTZ^{135,166-168}. Por isso, os profissionais de saúde, inclusive, os farmacêuticos, têm de ter prudência no momento do aconselhamento e dispensa de medicamentos contendo HCTZ, de forma a não alarmar os doentes quanto ao possível risco de CPNM e, conseqüentemente, a não comprometer a adesão ao tratamento¹³⁵.

De salientar que podemos estar perante um problema de saúde pública, não só porque cada vez mais doentes fazem terapêutica crónica com HCTZ, mas também porque o número de casos diagnosticados de CPNM tem aumentado¹³⁵.

Este projeto foi desenvolvido com o propósito de entender os mecanismos associados ao aumento do risco de CPNM em doentes a fazerem tratamento com HCTZ, um fármaco com propriedades fotossensibilizadoras e que faz parte da farmacoterapia de muitos doentes.

Com a pesquisa efetuada, consegui perceber algumas questões subjacentes aos alertas emitidos pelo Infarmed e, conseqüentemente, consegui melhorar o aconselhamento ao doente no momento da dispensa de medicamentos contendo esta substância ativa.

Contudo, são necessários mais estudos, sobretudo estudos que analisem a influência de diferentes variáveis no aumento de risco de CPNM em doentes que realizam tratamento com este fármaco anti-hipertensor¹³⁵. Só assim saberemos o verdadeiro impacto da HCTZ no risco desta doença.

Conclusão global

O estágio é uma unidade curricular que permite ao estagiário não só a aplicação dos conhecimentos adquiridos ao longo do curso, como também o seu crescimento a nível pessoal e profissional.

No meu caso o estágio deu-me a oportunidade de contactar com duas realidades farmacêuticas distintas, a hospitalar e a comunitária. Achei que devia experienciar as duas para perceber em qual delas me enquadrava melhor, potenciando assim uma escolha mais consciente do meu futuro profissional.

Percebi durante a realização do estágio o quão importantes foram as unidades curriculares que frequentei e as formações que realizei, contudo, algumas competências só foram adquiridas nesta última parte do meu percurso académico.

O contacto com o público foi verdadeiramente um desafio, na medida em que tive de ultrapassar algum nervosismo e até o receio de errar, mas superei-me todos os dias e percebo a importância que temos na sociedade.

Neste momento, sinto-me capacitada para exercer a profissão de forma autónoma. No entanto, não basta a excelente formação que me facultaram, é necessário que haja um desenvolvimento profissional contínuo e isso só depende de mim.

Bibliografia

1. Decreto-Lei nº 53/2007, de 8 de março, Regula o horário de funcionamento das farmácias de oficina, Diário da República, 1ª série, nº 48, 2007, 1492-3.
2. VALORMED. Dicas do VALORMED: Medicamentos fora de uso ou de prazo [Internet]. VALORMED; [citado 2022 jul 27]. Disponível em: <https://www.valormed.pt/intro/home>
3. Portaria nº 594/2004, de 2 de junho. Aprova as boas práticas a observar na preparação de medicamentos manipulados em farmácia de oficina e hospitalar, Diário da República, 1ª série - B, nº 129, 2004, 3441-5.
4. CETMED. Suspensão Oral de Trimetoprim a 1% (*m/V*) (FGP A.III.2.). Em: Centro Tecnológico do Medicamento, editor. Formulário Galénico Português. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias; 2001 - 1ª Adenda (2005).
5. Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do Medicamento, Diário da República, 1ª série, nº 167, 2006, 6297-383.
6. Decreto-Lei nº 15/93, de 22 de janeiro. Regime jurídico do tráfico e consumo de estupefacientes e psicotrópicos, Diário da República, 1ª série - A, nº 18, 1993, 234-52.
7. EUR-Lex. Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE (Texto relevante para efeitos do EEE) [Internet]. EUR-Lex: Jornal Oficial da União Europeia; 2018 dez 1 [citado 2022 jul 27]. Disponível em: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/?uri=CELEX:32019R0006>
8. Stergiou GS, Palatini P, Parati G, O'Brien E, Januszewicz A, Lurbe E, et al. 2021 European Society of Hypertension practice guidelines for office and out-of-office blood pressure measurement. J Hypertens. 2021; 39(7):1293-302.
9. UAH. Tecnologias de Monitorização Ambulatória: AOBP [Internet]. Unidade de Apoio ao Hipertenso; [citado 2022 jul 4]. Disponível em: <https://www.uah.pt/aobp.php>
10. Deus JR, Rama N. Doença Hemorroidária - Recomendações (*Guidelines*). Revista Portuguesa de Coloproctologia. 2020; 17(1):40-6.
11. Kestřánek J. Hemorrhoid management in women: the role of tribenoside + lidocaine. Drugs Context. 2019; 8:212602.
12. Lorenc Z, Gökçe Ö. Tribenoside and lidocaine in the local treatment of hemorrhoids: an overview of clinical evidence. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016; 20(12):2742-51.

13. Novartis Consumer Health - Produtos Farmacêuticos e Nutrição Lda. Procto-Glyvenol 50 mg/g + 20 mg/g Creme rectal: resumo das características do medicamento (aprovado em 22-02-2007 pelo Infarmed). Lisboa: Novartis Consumer Health - Produtos Farmacêuticos e Nutrição Lda; 2007.
14. Cuf. Acabe com as hemorroidas: prevenção e bem-estar [Internet]. Cuf; 2016 jul 5 [citado 2022 jul 8]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/acabe-com-hemorroidas>
15. Cuf. 5 formas de prevenir as hemorroidas: prevenção e bem-estar [Internet]. Cuf; 2017 jun 22 [citado 2022 jul 8]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/5-formas-de-prevenir-hemorroidas>
16. Collins CD, Cookinham S, Smith J. Management of oropharyngeal candidiasis with localized oral miconazole therapy: efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Prefer Adherence. 2011; 5:369–74.
17. Mayo Clinic. Oral thrush [Internet]. Mayo Clinic; 2021 abr 23 [citado 2022 jul 12]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/oral-thrush/symptoms-causes/syc-20353533>
18. Hospital da Luz. Candidíase oral no recém-nascido [Internet]. Hospital da luz; 2019 maio 10 [citado 2022 jul 12]. Disponível em: <https://www.hospitaldaluz.pt/pt/dicionario-de-saude/candidiase-oral-no-recem-nascido>
19. Uchicago. Thrush (Oral Candidiasis) [Internet]. The University of Chicago; [citado 2022 jul 12]. Disponível em: <https://pedclerk.bsd.uchicago.edu/page/thrush-oral-candidiasis>
20. Medscape. Pediatric Candidiasis Clinical Presentation [Internet]. Medscape; 2020 jan 10 [citado 2022 jul 12]. Disponível em: <https://emedicine.medscape.com/article/962300-clinical>
21. Soares D, Santos S. Candidíase Oral na criança - “Sapinhos” [Internet]. METIS; 2017 jun 19 [citado 2022 jul 12]. Disponível em: http://metis.med.up.pt/index.php/Candid%C3%ADase_Oral_na_crian%C3%A7a_-_%E2%80%9CSapinhos%E2%80%9D
22. Johnson & Johnson, Lda. Daktarin 20 mg/g gel oral: resumo das características do medicamento (aprovado em 17-12-2021 pelo Infarmed). Porto Salvo: Johnson & Johnson, Lda; 2021.
23. Drugbank. Miconazole [Internet]. Drugbank Online; 2005 jun 13 [citado 2022 jul 12]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01110>

24. Decreto-Lei nº 326/2007, de 28 de setembro, Cria o Centro Hospitalar do Porto e o Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa e aprova os respetivos Estatutos, Diário da República, 1ª série, nº 188, 2007, 6996-8.
25. CHUPorto. Instituição: Apresentação [Internet]. Porto: Centro Hospitalar Universitário do Porto; [citado 2022 mar 2]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>
26. Decreto-Lei nº 44 204, de 22 de fevereiro, Regulamento geral de farmácia hospitalar, Diário do Governo, 1ª série, nº 40, 1962, 164-6.
27. ISO. ISO 9001:2015 (en): Quality management systems - Requirements [Internet]. International Organization for Standardization; 2015 [citado 2022 mar 2]. Disponível em: <https://www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:9001:ed-5:v1:en>.
28. CHUPorto. Organização (Suporte à Prestação de Cuidados): Serviços Farmacêuticos [Internet]. Porto: Centro Hospitalar Universitário do Porto; [citado 2022 mar 2]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticos>
29. CHUPorto. Instituição (Governo Societário): Regulamento Interno do Centro Hospitalar Universitário do Porto [Internet]. Porto: Centro Hospitalar Universitário do Porto; 2013 jul 18 [citado 2022 mar 2]. Disponível em: <https://www.chporto.pt/v0B0P0A/estatutos-regulamento-interno>
30. Infarmed. Manual da Farmácia Hospitalar [Internet]. Infarmed; 2005 mar [citado 2022 mar 2]. Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao/publicacoes/tematicos/manual-da-farmacia-hospitalar
31. Vicente P. Matriz de Processo IM.GQ.GER.043/8: Gestão de Compras e dos Armazéns. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto; [citado 2022 mar 2].
32. Despacho Conjunto nº 1051/2000, de 30 de outubro. Registo de medicamentos derivados de plasma, Diário da República, 2ª série, nº 251, 2000, 17584-5.
33. Aguiar P, Ventura A. Matriz de Processo IM.GQ.GER.043/8: Gestão da Distribuição Ambulatório. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto [citado 2022 mar 2].
34. Singh S, Tank NK, Dwiwedi P, Charan J, Kaur R, Sidhu P, et al. Monoclonal Antibodies: A Review. Curr Clin Pharmacol. 2018; 13(2):85-99.

35. Cunha T. Matriz de Processo IM.GQ.GER.043/8: Gestão da Distribuição Individual Diária. Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto; [citado 2022 mar 2].
36. Ordem dos Farmacêuticos (Conselho do Colégio de Especialidade de Farmácia Hospitalar). Capítulo D: Distribuição. Manual de Boas Práticas de Farmácia Hospitalar [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2019 [citado 2022 mar 2]; Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-boas-praticas-de-farmacia-hospitalar-capitulo-d-distribuicao/>
37. Lei nº 21/2014, de 16 de abril, Lei da Investigação Clínica, Diário da República, 1ª série, nº 75, 2014, 2450-65.
38. Gouveia A, Silva A, Bernardo D, Fernandes J, Martins M, Cunha M, et al. Manual de Preparação de Citotóxicos [Internet]. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos; 2013 nov [citado 2022 mar 2]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/manuais/manual-de-preparacao-de-citotoxicos/>
39. Attal N. Pharmacological treatments of neuropathic pain: The latest recommendations. Rev Neurol. 2019; 175(1–2):46–50.
40. Cavalli E, Mammana S, Nicoletti F, Bramanti P, Mazzon E. The neuropathic pain: An overview of the current treatment and future therapeutic approaches. Int J Immunopathol Pharmacol. 2019; 33:1-10.
41. WATAG. GUIDELINES FOR THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN (2017). Western Australian Therapeutics Advisory Group; [citado 2022 fev 7]. Disponível em: https://ww2.health.wa.gov.au/~/_media/Files/Corporate/general-documents/WATAG/Neuropathic-Pain-Guidelines.pdf
42. The Committee for the Guidelines for the Pharmacologic Management of Neuropathic Pain of Japan Society of Pain Clinicians. Guidelines for the Pharmacologic Management of Neuropathic Pain Second Edition [Internet]. 2ª ed. Japan Council for Quality Health Care; 2016; p.138. [Citado 2022 fev 7]. Disponível em: https://minds.jcqhc.or.jp/english/english_guideline/G0000989
43. Despacho nº 4742/2014, de 2 de abril, Classificação farmacoterapêutica de medicamentos, Diário da República, 2ª série, nº 65, 2014, 8860-8869.
44. Norma nº 043/2011, de 23 de dezembro. Terapêutica da Dor Neuropática, Direção-Geral da Saúde, 2011.

45. Norma nº 043/2011, de 13 de julho. Tratamento Farmacológico da Dor Neuropática no Adulto e Idoso, Direção-Geral da Saúde, 2017.
46. UpToDate. Gabapentin: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/gabapentin-drug-information?search=gabapentina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
47. Medscape. Gabapentin [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/neurontin-gralise-gabapentin-343011>
48. Drugbank. Gabapentin [Internet]. Drugbank Online; 2005 jun 13 [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00996>
49. Alter, S.A. Gabapentina Alter 600 mg/ 800 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-02-2020 pelo Infarmed). Coima: Alter, S.A.; 2020.
50. UpToDate. Pregabalin: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/pregabalin-drug-information?search=pregabalina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
51. Medscape. Pregabalin [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/lyrica-cr-pregabalin-343368>
52. Aristo Pharma Iberia, SL. Pregabalina Aristo 25 mg/ 50 mg/ 75 mg/ 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 225 mg/ 300 mg cápsulas: resumo das características do medicamento (aprovado em 14-04-2021 pelo Infarmed). Madrid: Aristo Pharma Iberia, SL; 2021.
53. EMA. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. Em: Lyrica 25 mg/ 50 mg/ 75 mg/ 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 225 mg/ 300 mg cápsulas [Internet]. European Medicines Agency; 2004 [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyrica-epar-product-information_pt.pdf
54. UpToDate. Carbamazepine: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/carbamazepine-drug-information?search=carbamazepine&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
55. Medscape. Carbamazepine [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/tegretol-xr-equetro-carbamazepine-343005>

56. Generis Farmacêutica, S.A. Carbamazepina Labesfal 200 mg/ 400 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 16-07-2021 pelo Infarmed). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.; 2021.
57. Generis Farmacêutica, S.A. Carbamazepina Generis 200 mg/ 400 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 09-07-2021 pelo Infarmed). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.; 2021.
58. Datar PA. Quantitative bioanalytical and analytical method development of dibenzazepine derivative, carbamazepine: A review. J Pharm Anal. 2015; 5(4):213–22.
59. McNamara JO. PHARMACOTHERAPY OF THE EPILEPSIES: IMINOSTILBENES - Carbamazepine. Em: Brunton LL, Lazo JS, Parker JL, editores. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11^a ed. New York: McGraw Hill Professional; 2005. p. 511–3.
60. UpToDate. Amitriptyline: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/amitriptyline-drug-information?search=amitriptilina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
61. Medscape. Amitriptyline [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/levate-amitriptyline-342936>
62. Generis Farmacêutica, S.A. ADT 10 mg/ 25 mg/ 75 mg comprimidos revestidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 20-08-2021 pelo Infarmed). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.; 2009.
63. UpToDate. Duloxetine: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/duloxetine-drug-information?search=duloxetina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~108&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
64. Medscape. Duloxetine [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/cymbalta-irenka-duloxetine-342960>
65. ALTER, S.A. Duloxetina Alter 30 mg/ 60 mg cápsulas gastrorresistentes: resumo das características do medicamento (aprovado em 02-10-2019 pelo Infarmed). Coima: ALTER, S.A.; 2019.
66. UpToDate. Venlafaxine: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/venlafaxine-drug-information?search=venlafaxina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

67. Medscape. Venlafaxine [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/effexor-venlafaxine-342963>
68. Decomed Farmacêutica, Lda. Genexin 37,5 mg/ 75 mg/ 150 mg comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 05-02-2021 pelo Infarmed). Queluz: Decomed Farmacêutica, Lda.; 2021.
69. UpToDate. Lidocaine (local and regional anesthetic) and (systemic): Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/lidocaine-local-and-regional-anesthetic-and-systemic-drug-information?search=lidocaina&selectedTitle=1~129&usage_type=panel&display_rank=1&kp_tab=drug_general&source=panel_search_result
70. Grünenthal S.A. Vessatis 5% emplastro medicamentoso: resumo das características do medicamento (aprovado em 02-02-2015 pelo Infarmed). Algés: Grünenthal S.A.; 2015.
71. UpToDate. Capsaicin: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/capsaicin-drug-information?search=capsaicina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~69&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
72. Medscape. Capsaicin transdermal [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/qutenza-salompas-gel-patch-capsaicin-transdermal-999315>
73. Medscape. Capsaicin topical [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/capzasin-p-zostrix-capsaicin-topical-999316>
74. EMA. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. Em: Qutenza 179 mg adesivo cutâneo [Internet]. European Medicines Agency; 2009 [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/qutenza-epar-product-information_pt.pdf
75. Pharmasac – Produtos Farmacêuticos, Lda. Dolban 0,75 mg/g creme: resumo das características do medicamento (aprovado em 25-05-2012 pelo Infarmed). Almada: Pharmasac – Produtos Farmacêuticos, Lda.; 2012.
76. UpToDate. Morphine: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/morphine-drug-information?search=morfina&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1

77. B|Braun Medical Lda. MORFINA 1% BRAUN, solução injectável: resumo das características do medicamento (aprovado em 25-02-2005 pelo Infarmed). Barcarena: B|Braun Medical Lda.; 2005.
78. UpToDate. Oxycodone: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/oxycodone-drug-information?search=oxycodona&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
79. Mithridatum Limited. Oxycodona Sigillata 5 mg/ 10 mg/ 15 mg/ 20 mg/ 30 mg/ 40 mg/ 60 mg/ 80 mg comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-03-2020 pelo Infarmed). Londres: Mithridatum Limited; 2020.
80. UpToDate. Tapentadol: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/tapentadol-drug-information?search=tapentadol&source=panel_search_result&selectedTitle=1~12&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
81. Medscape. Tapentadol [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 8]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/nucynta-tapentadol-999202>
82. Grünenthal, S.A. Palexia retard 25 mg/ 50 mg/ 100 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 250 mg comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 12-08-2021 pelo Infarmed). Algés: Grünenthal, S.A.; 2021.
83. Drugbank. Tramadol [Internet]. Drugbank Online; 2005 jun 13 [citado 2022 fev 10]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00193>
84. Medscape. Tramadol [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 10]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/ultram-conzip-tramadol-343324#10>
85. Mylan, Lda. Tramadol Mylan 100 mg/ 150 mg/ 200 mg comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-01-2019 pelo Infarmed). Lisboa: Mylan, Lda; 2019.
86. Simón A. Herpes zoster e neuralgia pós-herpética. CIM [Internet]. 2020 [citado 2022 fev 10]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/e-publicacoes/herpes-zoster-e-neuralgia-pos-herpetica/>
87. Generis Farmacêutica, S.A. Cefuroxima Generis 250 mg/ 500 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 12-11-2021 pelo Infarmed). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.; 2021.

88. UpToDate. Cefuroxime: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 9]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/cefuroxime-drug-information?search=cefuroxima&source=panel_search_result&selectedTitle=1~68&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
89. Medscape. Cefuroxime [Internet]. Medscape; [citado 2022 fev 9]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/ceftin-zinacef-cefuroxime-342500>
90. Petri WA Jr. PENICILLINS, CEPHALOSPORINS, AND OTHER β -LACTAM ANTIBIOTICS – THE CEPHALOSPORINS. Em: Brunton LL, Lazo JS, Parker JL, editores. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11^a ed. New York: McGraw Hill Professional; 2005. p. 1143–50.
91. BIAL - Portela & C^a, S.A. BIALMINAL, 100 mg, comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 10-11-2008 pelo INFARMED). S. Mamede do Coronado: BIAL - Portela & C^a, S.A.; 2008.
92. UpToDate. Phenobarbital: Drug information [Internet]. UpToDate; [citado 2022 fev 10]. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/phenobarbital-drug-information?search=fenobarbital&source=panel_search_result&selectedTitle=1~148&usage_type=panel&kp_tab=drug_general&display_rank=1
93. NCBI. PubChem Compound Summary for CID 4763, Phenobarbital [Internet]. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; [citado 2022 fev 10]. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4763>
94. Drugbank. Phenobarbital [Internet]. Drugbank Online; 2005 jun 13 [citado 2022 fev 10]. Disponível em: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01174>
95. Comissão da Farmacopeia Portuguesa. Farmacopeia Portuguesa 9: edição oficial. 9^a ed. Lisboa: Infarmed; 2008.
96. Freire G, Pousa LD, Carmen M. Boletín Farmacotecnia 2021 volumen 1: Fórmulas Orales Líquidas. Madrid: Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria; 2021. 32 p.
97. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients: Fifth Edition. 5^a ed. Londres: Pharmaceutical Press; 2006. 918 p.
98. CETMED. Suspensão Oral de Fenobarbital a 1% (m/V), isenta de açúcar (FGP A.VI.3.). Em: Centro Tecnológico do Medicamento, editor. Formulário Galénico Português. Lisboa: Associação Nacional das Farmácias; 2001 – 1^a Adenda (2005).
99. USP-NF: United States Pharmacopeia-National Formulary. 26^a ed. Rockville: The United States Pharmacopeia Convention; 2008.

100. Sousa A, Martins C, Freitas O, Lourenço R. Manual de Nutrição Artificial. Ordem dos Farmacêuticos. Ordem dos Farmacêuticos. 187 p.
101. Reber E, Messerli M, Stanga Z, Mühlebach S. Pharmaceutical Aspects of Artificial Nutrition. J Clin Med. 2019; 8(11):2017.
102. Pertkiewicz M, Cosslett A, Mühlebach S, Dudrick SJ. Basics in clinical nutrition: Stability of parenteral nutrition admixtures. E Spen Eur E J Clin Nutr Metab. 2009; 4(3):e117–9.
103. Gennari A, André F, Barrios CH, Cortés J, de Azambuja E, DeMichele A, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. Ann Oncol. 2021; 32(12):1475-95.
104. Gradishar WJ, Moran MS, Abraham J, Aft R, Agnese D, Allison KH, et al. Breast cancer: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Versão 8.2021. JNCCN. 2021.
105. Deliberação n.º 80/CD/2017, de 24 de outubro. Programa de acesso precoce a medicamentos (PAP) para uso humano sem Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal, Infarmed, 2017.
106. Infarmed. Lista dos PAP [Internet]. Infarmed; [citado 2022 mar 8]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos>
107. American Cancer Society. Triple-negative Breast Cancer [Internet]. American Cancer Society; 2022 mar 1 [citado 2022 mar 8]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer/triple-negative.html>
108. Yin L, Duan J-J, Bian X-W, Yu S-c. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. Breast Cancer Res. 2020; 22(1):61.
109. Spring LM, Nakajima E, Hutchinson J, Viscosi E, Blouin G, Weekes C, et al. Sacituzumab Govitecan for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: Clinical Overview and Management of Potential Toxicities. Oncologist. 2021; 26(10):827–34.
110. EMA. Anexo I - Resumo das Características do Medicamento. Em: Trodelvy 200 mg pó para concentrado para solução para perfusão [Internet]. European Medicines Agency; 2021 [citado 2022 mar 8]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pt.pdf

111. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, Arteaga C, Cortes J, Sohn J, et al. TROPiCS-02: A Phase III study investigating sacituzumab govitecan in the treatment of HR+/HER2-metastatic breast cancer. *Future Oncol.* 2020; 16(12):705–15.
112. EMA. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. Em: Ozempic 0,25 mg/ 0,5 mg/ 1 mg/ 2 mg solução injetável em caneta pré-cheia [Internet]. European Medicines Agency; 2018 [citado 2022 jun 23]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf
113. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity.* 2020; 28(6):1050-61.
114. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 23(3):754-62.
115. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med.* 2021; 384(11):989-1002.
116. WHO. Obesity [Internet]. World Health Organization; [citado 2022 jun 23]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
117. FPC. Obesidade [Internet]. Fundação Portuguesa de Cardiologia; [citado 2022 jun 23]. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/obesidade/>
118. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther.* 2021; 38:2821-39.
119. Pearson S, Kietsiroje N, Ajjan RA. Oral Semaglutide In The Management Of Type 2 Diabetes: A Report On The Evidence To Date. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019; 12:2515-29.
120. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, Correia SC, Carvalho CI, Plácido AI, et al. Gut-brain connection: The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes.* 2015; 6(6):807-27.
121. Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain–Adipocyte Axis. *Drugs.* 2017; 77:493-503.

122. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022; 23:521-39.
123. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest*. 2014; 124(10):4223-6.
124. Holmes GM, Browning KN, Tong M, Qualls-Creekmore E, Travagli RA. Vagally mediated effects of glucagon-like peptide 1: in vitro and in vivo gastric actions. *J Physiol*. 2009; 587(19):4749-59.
125. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol*. 2019; 10:155.
126. Kalra S, Sahay R. A review on semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2020; 11:1965-82.
127. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015; 58(18):7370-80.
128. EMA. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. Em: Wegovy 0,25 mg/ 0,5 mg/ 1 mg/ 1,7 mg/ 2,4 mg solução injetável em caneta pré-cheia [Internet]. European Medicines Agency; 2022 [citado 2022 jun 23]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pt.pdf
129. FDA. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014 [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2021 jun 4 [citado 2022 jun 29]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
130. FDA. WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2021 jun [citado 2022 jun 23]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s000lbl.pdf
131. EMA. Wegovy: semaglutide [Internet]. European Medicines Agency; 2022 [citado 2022 jun 29]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy#authorisation-details-section>
132. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. *Front Endocrinol*. 2021; 12:645563.

133. Infarmed. (2018 out 10). Hidroclorotiazida - risco de cancro da pele não-melanoma (carcinoma basocelular ou basalioma, carcinoma espinocelular ou pavimentocelular) [Comunicação dirigida aos profissionais de saúde].
134. Souto EB, da Ana R, Vieira V, Figueiro JF, Dias-Ferreira J, Cano A, et al. Non-melanoma skin cancers: physio-pathology and role of lipid delivery systems in new chemotherapeutic treatments. *Neoplasia*. 2022; 30:100810.
135. Garrido PM, Borges-Costa J. Terapêutica com hidroclorotiazida e risco de cancro cutâneo não melanoma: revisão da literatura. *Rev Port Cardiol*. 2020; 39(3):163-70.
136. American Cancer Society. What Are Basal and Squamous Cell Skin Cancers? [Internet]. American Cancer Society; 2019 jul 26 [citado 2022 jun 28]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/what-is-basal-and-squamous-cell.html>
137. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012; 166(5):1069-80.
138. Andrade P, Brites MM, Vieira R, Mariano A, Reis JP, Tellechea O, et al. Cancro Cutâneo Não-Melanoma no Serviço de Dermatologia dos HUC - revisão de 5 anos. *SPDV*. 2011; 69(3):421-9.
139. Mayo Clinic. Skin cancer [Internet]. Mayo Clinic; 2020 dez 5 [citado 2022 jun 28]. Disponível em: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/skin-cancer/symptoms-causes/syc-20377605>
140. American Cancer Society. Basal and Squamous Cell Skin Cancer Risk Factors [Internet]. American Cancer Society; 2019 jul 26 [citado 2022 jun 28]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/causes-risks-prevention/risk-factors.html>
141. Pedersen SA, Gaist D, Schmidt SAJ, Hölmich LR, Friis S, Pottegård A. Hydrochlorothiazide use and risk of nonmelanoma skin cancer: A nationwide case-control study from Denmark. *J Am Acad Dermatol*. 2018; 78(4):673-81.
142. Eworuke E, Haug N, Bradley M, Cosgrove A, Zhang T, Dee EC, et al. Risk of Nonmelanoma Skin Cancer in Association With Use of Hydrochlorothiazide-Containing Products in the United States. *JNCI Cancer Spectr*. 2021; 5(2):pkab009.
143. Rodrigues AP, Gaio V, Kislaya I, Graff-Iversen S, Cordeiro E, Silva AC, et al. Prevalência de hipertensão arterial em Portugal: resultados do Primeiro Inquérito Nacional com Exame Físico (INSEF 2015). *Boletim Epidemiológico Observações do INSA*. 2017; 6(9):11-4.

144. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur. Heart J.* 2018; 39(33): 3021–104.
145. Pinto D, Rodrigues AP, Nunes B. Initial therapeutic choices for hypertension in the Portuguese Sentinel Practice Network. *Rev Port Cardiol.* 2018; 37(8): 657-63.
146. Generis Farmaceutica, S.A. Hidroclorotiazida Generis 12,5 mg/ 25 mg/ 50 mg comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 25-04-2021 pelo Infarmed). Amadora: Generis Farmaceutica, S.A.; 2021.
147. Ives HE. Diuretic Agents: Renal Tubule Transport Mechanisms - Distal Convolute Tubule. Em: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editores. *Basic & Clinical Pharmacology*. 12.^a ed. England: McGraw Hill; 2012. p. 254.
148. O’Gorman SM, Murphy GM. Photosensitizing medications and photocarcinogenesis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2014; 30:8-14.
149. Kunisada M, Masaki T, Ono R, Morinaga H, Nakano E, Yogianti F, et al. Hydrochlorothiazide Enhances UVA-Induced DNA Damage. *Photochem Photobiol.* 2013; 89(3):649–54.
150. Zambrano-Román M, Padilla-Gutiérrez JR, Valle Y, Muñoz-Valle JF, Valdés-Alvarado E. Non-melanoma Skin Cancer: A Genetic Update and Future Perspectives. *Cancers.* 2022; 14(10):2371.
151. DNA Replication, Repair, and Recombination: DNA Repair. Em: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editores. *Molecular Biology of THE CELL*. 5^a ed. USA: CRC Press; 2008. p. 296.
152. Kuzminov A. Pyrimidine Dimers. Em: Maloy S, Hughes K, editores. *Brenner’s Encyclopedia of Genetics*. 2^a ed. USA: Elsevier; 2013. pp. 538–9.
153. DNA Replication, Repair, and Recombination: DNA Repair. Em: Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P, editores. *Molecular Biology of THE CELL*. 5^a ed. USA: CRC Press; 2008. p. 298.
154. Kreutz R, Algharably EAH, Douros A. Reviewing the effects of thiazide and thiazide-like diuretics as photosensitizing drugs on the risk of skin cancer. *J Hypertens.* 2019; 37(10):1950-8.
155. Bigagli E, Cinci L, D’Ambrosio M, Nardini P, Portelli F, Colucci R, et al. Hydrochlorothiazide Use and Risk of Nonmelanoma Skin Cancers: A Biological Plausibility Study. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021:6655542.

156. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.* 2009; 27(2):120–39.
157. Mah L-J, El-Osta A, Karagiannis TC. γ H2AX: a sensitive molecular marker of DNA damage and repair. *Leukemia.* 2010; 24(4):679-86.
158. Liu Y, Nawnovski L, Hanawalt P. Nucleotide Excision Repair Capacity Is Attenuated in Human Promyelocytic HL60 Cells That Overexpress BCL2. *Cancer Res.* 1997; 57(9):1650-3.
159. Parker KH, Beury DW, Ostrand-Rosenberg S. Myeloid-Derived Suppressor Cells: Critical Cells Driving Immune Suppression in the Tumor Microenvironment. *Adv Cancer Res.* 2015; 128:95–139.
160. Devos M, Gilbert B, Denecker G, Leurs K, Mc Guire C, Lemeire K, et al. Elevated Δ Np63 α Levels Facilitate Epidermal and Biliary Oncogenic Transformation. *J Invest Dermatol.* 2017; 137(2):494–505.
161. Patturajan M, Nomoto S, Sommer M, Fomenkov A, Hibi K, Zangen R, et al. Δ Np63 induces β -catenin nuclear accumulation and signaling. *Cancer Cell.* 2002; 1(4):369–79.
162. Lang CMR, Chan CK, Veltri A, Lien W-H. Wnt Signaling Pathways in Keratinocyte Carcinomas. *Cancers.* 2019; 11(9):1216.
163. Generis Farmaceutica, S.A. Hidroclorotiazida Generis 12,5 mg/ 25 mg/ 50 mg comprimidos: folheto informativo (aprovado em 25-04-2021 pelo Infarmed). Amadora: Generis Farmaceutica, S.A.; 2021.
164. American Cancer Society. Can Basal and Squamous Cell Skin Cancers Be Prevented? [Internet]. American Cancer Society; 2019 jul 26 [citado 2022 jun 28]. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/causes-risks-prevention/prevention.html>
165. Puig S, Granger C, Garre A, Trulla's, Sanmartin O, Argenziano G. Review of Clinical Evidence over 10 Years on Prevention and Treatment of a Film-Forming Medical Device Containing Photolyase in the Management of Field Cancerization in Actinic Keratosis. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2019; 9(2):259–70.
166. INE. Causas de Morte: Mortalidade por COVID-19 mais elevada e prematura nos homens – 2020 [Internet]. Instituto Nacional de Estatística; 2022 maio 16 [citado 2022 jun 30]. Disponível em: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=540774816&DESTAQUESmodo=2&xlang=pt

167. Coelho E, Nunes LC. Evolução da Mortalidade em Portugal desde 1950. RED. 2015; (55):5-30.
168. Brunström M, Carlberg B. Association of Blood Pressure Lowering With Mortality and Cardiovascular Disease Across Blood Pressure Levels: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med. 2018; 178(1):28–36.

Anexos

Anexo 1: Formações frequentadas ao longo do estágio em farmácia comunitária.

Formação	Data	Local
Unidades de Apoio ao Hipertenso: Automedicação da Pressão Arterial, Medição Automatizada da Pressão Arterial e Medição Ambulatória da Pressão Arterial	29/03/2022	Farmácia (Presencial)
Lierac	30/03/2022	Farmácia (Presencial)
SkinCeuticals: prevenção	02/04/2022	Farmácia (Presencial)
Elás, Kukident, zzzQuil Natura, Griponal, Ilvico, Vicks	12/04/2022	Farmácia (Presencial)
SkinCeuticals: correção, hidratação, proteção, limpeza e tonificação	02/05/2022	Farmácia (Presencial)
“Thealoz Duo – Uma nova abordagem no tratamento do olho seco”	02/05/2022	Online
Arkopharma: Arkocápsulas, Arkoflex, Arkoreal, Arkorelax, Arkosono, Stop piolhos	04/05/2022	Farmácia (Presencial)
Boiron: Cory sprway, Oscillococtinum, Stodal, Homeovox, Homeogene 9, Arnigel, Camilia, Homéoptic, Cocculine	10/05/2022	Farmácia (Presencial)
Cantabria labs: Heliocare	10/05/2022	Farmácia (Presencial)
Academia Perrigo: Risco Cardiovascular	10/05/2022	Online
Bioderma: Photoderm	11/05/2022	Farmácia (Presencial)
Oral-B	16/05/2022	Farmácia (Presencial)
Avène: Solares, Hydrance, Tolérance, Antirougeurs, Cleanance, TriXera, XeraCalm A.D	17/05/2022	Farmácia (Presencial)
“Novidades da marca CAUDALIE”	23/05/2022	Online
Pharma Nord - BioActivo Crómio	25/05/2022	Farmácia (Presencial)
Silfarmaplus: Imunoduo, Tutivita C, Bromilase, Magnésio rapid, Cartisil, Hepatosil, Biofast	26/05/2022	Farmácia (Presencial)
Ordem dos Farmacêuticos: Rinite Alérgica e Asma	28/05/2022	Online

Cantabria Labs: Elancyl e Rosacure	30/05/2022	Farmácia (Presencial)
Aerosolterapia: câmaras expansoras VORTEX	10/06/2022	Farmácia (Presencial)
Medela: produtos para o leite materno	30/06/2022	Farmácia (Presencial)
GoodDiet	04/07/2022	Farmácia (Presencial)
NUK	06/07/2022	Farmácia (Presencial)

Anexo 2: Certificados de algumas formações realizadas ao longo do estágio em farmácia comunitária.



“Thealoz Duo – Uma nova abordagem no tratamento do olho seco”: Formação realizada através da aplicação ZOOM Cloud Meetings.



Certificamos que o(a) Exmo.(a) Senhor(a)

Patrícia Pinto

Realizou a **Formação Risco Cardiovascular** com 01:00 horas, na data **2022-05-10**

Correspondendo a **0.1** créditos da Ordem dos Farmacêuticos.

Certificado Perrigo

“Risco Cardiovascular”: Formação realizada através do link <https://academiaperrigo.pt/>.

CAUDALÍE
PARIS

DECLARAÇÃO

Eu, Madalena Gusmão, declaro para os devidos efeitos que Patrícia Pinto, colaboradora da Farmácia Confiança em Paredes, esteve presente na formação de novidades da marca CAUDALÍE.

Esta formação decorreu através da aplicação Zoom no dia 23 de Maio de 2022, das 21h às 22h.

Porto, 25 de Maio de 2022

Madalena Gusmão
Diretora Geral Caudalie Portugal

Andreia Rocha
Responsável de Formação Caudalie Portugal

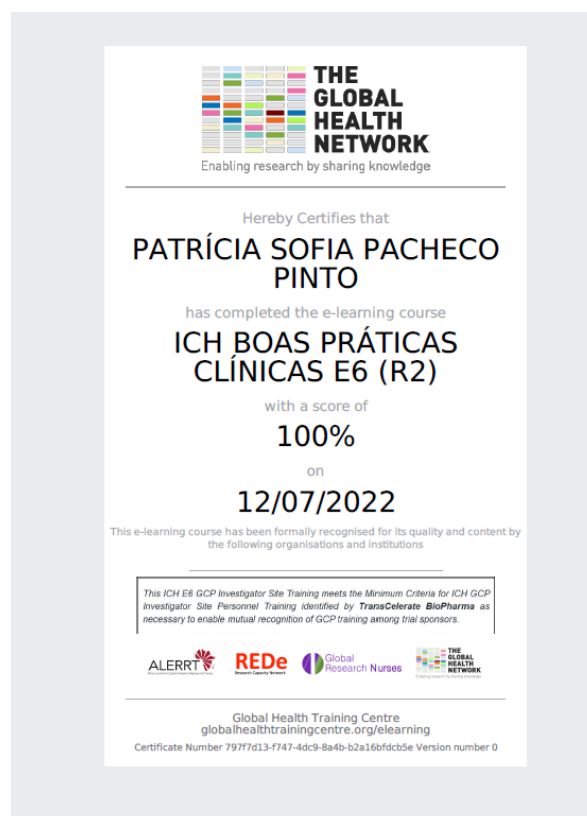
Caudalie Portugal | Rua Eugénio de Castro, 248 1º Andar Esc. 146 | 4100-225 Porto
NC 508 393 396

“Novidades da marca CAUDALÍE”: Formação realizada através da aplicação ZOOM Cloud Meetings.

Anexo 3: Análise SWOT do novo serviço da FC (AOBP).



Anexo 4: Certificado emitido pela *Global Health Training Centre - ICH Good Clinical Practice E6 (R2)*.



Anexo 5: Fármacos recomendados na dor neuropática.

Fármaco	Grupo Farmacoterapêutico ⁴³	Mecanismo de ação	Indicações	Referências Bibliográficas
gabapentina	2.6-Antiepilépticos e anticonvulsivantes 2.10-Analgésicos e antipiréticos	A gabapentina e a pregabalina são análogos estruturais do neurotransmissor GABA contudo, não se ligam aos recetores GABA. Estes fármacos atuam na subunidade alfa-2-delta dos canais de cálcio dependentes de voltagem presentes pré-sinápticamente e modulam o influxo de cálcio, levando à inibição da libertação de neurotransmissores excitatórios.	• Nevralgia pós-herpética • Neuropatia diabética dolorosa	39,40,44-49
pregabalina			• Neuropatia diabética • Nevralgia pós-herpética • Dor neuropática associada a lesão medular	39,40,44,45, 50-53
carbamazepina	2.6-Antiepilépticos e anticonvulsivantes	A carbamazepina é um fármaco quimicamente relacionado com os antidepressivos tricíclicos. É um bloqueador dos canais de sódio dependentes de voltagem presentes nas membranas dos neurónios. Assim sendo, impedem o influxo de iões de sódio, prevenindo a descarga repetitiva de potenciais de ação.	• Nevralgia do trigémio • Neuralgia essencial glossofaríngea • Nevralgia pós-herpética • Neuropatia diabética dolorosa	39,40,44,45, 54-59
amitriptilina	2.9.3- Psicofármacos: antidepressores	A amitriptilina é um antidepressivo tricíclico. Este fármaco bloqueia a recaptação de serotonina e noradrenalina ao nível dos terminais pré-sinápticos, o que faz com que haja um aumento da concentração sináptica destes neurotransmissores no sistema nervoso central. Além disso, inibe os efeitos sobre os recetores colinérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos e os canais iónicos.	• Neuropatia diabética • Nevralgia pós-herpética	39,40,44,45, 60-62

duloxetina		A duloxetina além de ser um potente inibidor da recaptação neuronal de serotonina e noradrenalina, também inibe fracamente a recaptação de dopamina. Além disso, não tem afinidade significativa para os recetores colinérgicos muscarínicos, dopaminérgicos, H ₁ -histaminérgicos e alfa ₂ -adrenérgicos.	• Neuropatia diabética	39,40,44,45, 63-65
venlafaxina	2.9.3- Psicofármacos: antidepressores	Tanto a venlafaxina como o seu metabolito ativo, O-desmetilvenlafaxina, são potentes inibidores da recaptação neuronal de serotonina e noradrenalina e fracos inibidores da recaptação de dopamina. Além disso, não tem afinidade significativa para os recetores colinérgicos muscarínicos, H ₁ -histaminérgicos e alfa ₂ -adrenérgicos.	• Neuropatia diabética	39,40,44,45, 66-68
lidocaína		A lidocaína é um bloqueador dos canais de sódio. Assim sendo, inibe a despolarização e consequentemente impede a iniciação e condução dos impulsos nervosos.	• Nevralgia pós-herpética (<u>5% emplastro medicamentoso</u>)	39,40,44,45, 69,70
capsaicina	2.2-Anestésicos locais	A capsaicina é um agonista do recetor de potencial transitório do tipo vanilóide 1 (TRPV1). Inicialmente estimula os nociceptores cutâneos que expressam TRPV1, da qual resultam sensações dolorosas causadas pela libertação de neuropeptídeos vasoativos. Depois há dessensibilização destes nociceptores, ou seja, tornam-se menos sensíveis a diferentes estímulos, resultando num alívio da dor.	• Neuropatia diabética dolorosa (<u>Adesivo cutâneo 179 mg; creme 0.75 mg/g</u>) • Neuropatia associada ao Vírus da Imunodeficiência Humana (<u>Adesivo cutâneo 179 mg</u>) • Nevralgia pós-herpética (<u>Adesivo cutâneo 179 mg</u>)	39,40,44,45, 71-75
morfina	2.12-Analgésicos estupefacientes	A morfina é um agonista dos recetores opióides μ e, em menor extensão, dos recetores opióides κ . Ao ligar-se a estes recetores	• Neuropatia diabética dolorosa • Nevralgia pós-herpética	39,40,44,45, 76,77

		no sistema nervoso central, causa inibição das vias ascendentes da dor.		
oxicodona		A oxicodona é um agonista dos recetores opióides κ , μ e δ presentes no sistema nervoso central. A ligação deste fármaco a estes recetores resulta na inibição das vias ascendentes da dor.	• Neuropatia diabética dolorosa • Nevralgia pós-herpética	39,40,44,45,78,79
tapentadol		O tapentadol além de ser um agonista dos recetores opióides μ , também é um inibidor da recaptação de noradrenalina, levando à modificação da via ascendente da dor.	• Neuropatia diabética • Nevralgia pós-herpética	39,40,44,45,80-82
tramadol		O tramadol é um agonista dos recetores opióides μ e, em menor extensão, dos recetores κ e δ . Além disso, é um inibidor da recaptação de noradrenalina e serotonina.	• Neuropatia diabética dolorosa • Nevralgia pós-herpética	39,40,44,45,83-86

Anexo 6: Farmacoterapia para determinados casos de dor neuropática, consoante a linha de tratamento.

Indicação	Tratamento farmacológico de 1ª linha	Tratamento farmacológico de 2ª linha	Tratamento farmacológico de 3ª linha	Referências Bibliográficas
Nevralgia do trigémio	• carbamazepina • oxcarbazepina (a)			44,45
Nevralgia pós-herpética (b), (c)	• gabapentina (d) • pregabalina • antidepressivos tricíclicos (ex: amitriptilina) (e) • lidocaína (5% emplastro medicamentoso) (f)	• antidepressivos tricíclicos + gabapentina/pregabalina (g) • lidocaína (5% emplastro medicamentoso) (h)	• tramadol • tramadol + paracetamol • tapentadol (i)	
Neuropatia diabética (b), (c)	• duloxetina (j) • gabapentina (d) • pregabalina • antidepressivos tricíclicos (ex: amitriptilina) (e) • venlafaxina	• antidepressivos tricíclicos/duloxetina/venlafaxina + gabapentina/pregabalina (k) • capsaïcina (adesivo cutâneo 179 mg) (l)	• tramadol • tramadol + paracetamol • tapentadol (i)	

(a): A oxcarbazepina deve ser administrada em caso de intolerância à carbamazepina. (b): Quando se trata de manutenção da monoterapia e caso haja falta de eficácia e/ou intolerância, pode ser feita rotação entre os fármacos de 1ª linha. (c): Os opióides (ex: morfina e oxicodona) podem ser considerados de 2ª ou 3ª linha após consulta específica da doença. (d): A pregabalina deve substituir a gabapentina em situações em que existe dificuldades de adesão ou intolerância. (e): A nortriptilina ou a imipramina devem ser administrados em caso de intolerância à amitriptilina. (f): A lidocaína (5% emplastro medicamentoso) deve ser prescrita no idoso (idade superior a 65 anos) com dor neuropática localizada. (g): Quando a terapêutica de 1ª linha tiver sido realizada com antidepressivos tricíclicos, está recomendada a combinação com antiepiléticos gabapentinóides (gabapentina ou pregabalina); quando a terapêutica de 1ª linha tiver sido realizada com antiepiléticos gabapentinóides, está recomendada a combinação com antidepressivos tricíclicos. (h) A lidocaína (5% emplastro medicamentoso) deve ser prescrita no adulto com dor neuropática localizada. (i) O tapentadol deve ser administrado caso haja contraindicações ou efeitos secundários ao tramadol. (j): No adulto, a duloxetina deve ser prescrita como terapêutica de 1ª linha. (k): Quando a terapêutica de 1ª linha tiver sido realizada com antidepressivos tricíclicos ou duloxetina ou venlafaxina, está recomendada a combinação com antiepiléticos gabapentinóides (gabapentina ou pregabalina); quando a terapêutica de 1ª linha tiver sido realizada com antiepiléticos gabapentinóides, está recomendada a combinação com antidepressivos tricíclicos ou duloxetina ou venlafaxina. (l): A capsaïcina (adesivo cutâneo 179 mg) deve ser prescrita no adulto com dor neuropática localizada.

Anexo 7: Fórmula da suspensão oral de fenobarbital a 1% (1g/100 mL) e respetiva função de cada matéria-prima.

Matérias – Primas ⁹⁷	Quantidade/ Porcentagem	
comprimidos de fenobarbital 100mg	10 comprimidos	→ Substância ativa
hidroxipropilmetilcelulose	1%	→ Agente suspensor
goma xantana	0,1%	→ Agente suspensor
<i>para</i> -hidroxibenzoato de metilo	0,08%	→ Conservante
<i>para</i> -hidroxibenzoato de propilo	0,01%	→ Conservante
sacarina sódica	1,5%	→ Edulcorante
ácido cítrico/citrato de sódio	q.b.	→ Corretor de pH
essência de pêsego	q.b.	→ Aromatizante
água purificada	q.b.p. 100 mL	→ Veículo

Anexo 8: Técnica de preparação da suspensão oral de fenobarbital a 1% (1g/100 mL)⁹⁸.

- Conferir o estado de limpeza da bancada, bem como do material a utilizar;
- Ligar o banho de água, ajustar a temperatura para 75°C e deixar estabilizar;
- Pesar as matérias-primas com o auxílio de material de pesagem apropriado;
- Num gobelé, colocar cerca de 70 mL de água purificada e aquecer com o auxílio do banho de água; de seguida dissolver o *para*-hidroxibenzoato de metilo e o *para*-hidroxibenzoato de propilo; posteriormente adicionar, aos poucos, a hidroxipropilmetilcelulose e a goma xantana, agitando com uma vareta de vidro até dispersão completa, e deixar arrefecer até temperatura ambiente;
- Num almofariz de porcelana, adicionar 10 comprimidos de fenobarbital e pulverizar até pó fino; adicionar a esse mesmo almofariz a sacarina sódica e pulverizar;
- Transferir um pouco do veículo preparado anteriormente para o almofariz de porcelana que contém a substância ativa e a sacarina sódica até formar uma pasta, depois adicionar aos poucos o restante veículo. Lavar o gobelé com água purificada e agitar vigorosamente, com o auxílio do pilão de porcelana, até dispersão completa.

- Transferir para uma proveta rolhada de 100 mL a preparação anterior, lavando o almofariz com água purificada, até perfazer aproximadamente 95% do volume final;
- Adicionar a essência de pêssego à proveta, quanto baste;
- Determinar o pH da suspensão e ajustar se necessário com citrato de sódio ou ácido cítrico, quanto baste até pH 5,5-6;
- Completar o volume da proveta até 100 mL com água purificada e agitar até que a suspensão apresente um aspeto homogéneo;
- Transferir a suspensão para o frasco de vidro âmbar tipo III e rotular.

Anexo 9: Ensaaios de controlo da suspensão oral de fenobarbital a 1% (1g/100 mL).

Ensaio		Especificação
Características organoléticas	Cor	branca/esbranquiçada
	Odor	característico a pêssego
	Aspeto	após agitar, suspensão de aspeto homogéneo
pH		5,5-6
Quantidade		conforme quantidade a preparar ($\pm 5\%$)

Adaptado de (98).

Anexo 10: Folheto informativo - Suspensão oral de fenobarbital a 1%^{91,98}.

Mantenha os Medicamentos fora do alcance das crianças.

ambulatorio.farmacia@chporto.min-saude.pt



Suspensão oral de fenobarbital 1%

Medicamento Manipulado

COMO OBTER ESTE MEDICAMENTO

Pode obter este medicamento nos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Porto, nos dias úteis (2ª a 6ª feira) das 9h00 às 17h00.

Apresente a receita médica respetiva.

Qualquer dúvida deverá ser esclarecida com o seu médico ou farmacêutico.

Centro Hospitalar Universitário do Porto, E.P.E.

Serviços Farmacêuticos

Diretora Técnica: Dra. Patrocínia Rocha

Horário: 9h00-17h00 de Segunda a Sexta

Tel. 22 2077560



Publicação Informativa

Pág. 2 de 2

UTILIZAÇÃO

- A suspensão oral de fenobarbital a 1% está indicada como anticonvulsivante, sedativo e na profilaxia das convulsões febris, na população pediátrica.

DOSE E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

- A suspensão oral contém 10 mg de fenobarbital por cada mililitro de suspensão.

- A suspensão é administrada por via oral, após agitação.

- A suspensão oral de fenobarbital deve ser administrada com as refeições e a medição de volumes deve ser efetuada com uma seringa graduada.

O seu médico irá indicar-lhe a dose adequada para a sua criança!

POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS

- Os efeitos adversos mais comuns associados ao fenobarbital, quando administrado em doses normais são hiperatividade, tonturas, vertigens, cefaleias, mialgias, náuseas, vômitos e obstipação.

Se estes ou outros sintomas surgirem, contacte o seu médico ou farmacêutico.

INFORMAÇÃO COMPLEMENTAR

- Não deve ser administrado em caso de hipersensibilidade conhecida ao fenobarbital ou qualquer um dos excipientes utilizados.

- Contém parabenos.

- Os comprimidos utilizados na preparação da suspensão contêm lactose. Assim, doentes com intolerância à galactose, deficiência de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

- Poderão ocorrer reações cutâneas, que desaparecem rapidamente após a suspensão do fármaco.

CONDIÇÕES DE CONSERVAÇÃO

- Conservar a suspensão à temperatura ambiente, em frasco de vidro âmbar bem fechado.

- Não administrar a suspensão oral de fenobarbital 1% após a data de utilização indicada no rótulo.

Anexo 11: Adaptação do formato utilizado para a prescrição da nutrição parentérica no CHUPorto.

Nº do processo / Dia administração / Nome / Peso(kg) / Fim

Solução I

Produto	Dose por kg/dia	Volume (mL)	Volume Farmácia
SG 5%			
SG 10%			
SG 30%			
Primene (AA 10%)			
Gluc Ca 10%			
Sulfato Mg 20%			
Gluc Zn 0,1%			
NaCl 20%			
KCl 7,5%			
Soluvit N			
Peditrace			
Glycophos			
Ranitidina			
Lactato de sódio			

Solução II

Produto	Dose por kg/dia	Volume (mL)	Volume Farmácia
Clinoleic 20%			
Vitalipid N			

Peso da bolsa esperado ($\pm 5\%$) / Medido

- Sódio (mEq/kg/d)
- Glucose (g/kg/d-mg/kg/min)
- Aporte Hídrico da APT (mL/kg/d)
- Osmolaridade (mOsm/L)
- Relação Ca/P (mg/mg)
- Concentração de glucose (%)

Médico / Observações

Anexo 12: Semaglutido - nova abordagem contra o excesso de peso e a obesidade (formação interna da equipa da FC).



SEMAGLUTIDO

Nova abordagem contra o excesso de peso e a obesidade



Índice

- 1 Excesso de peso e obesidade: um problema de saúde pública
- 2 Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1)
- 3 Agonistas do recetor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon: semaglutido
- 4 Wegovy vs Ozempic
- 5 Conclusões
- 6 Bibliografia

Excesso de peso e obesidade: um problema de saúde pública

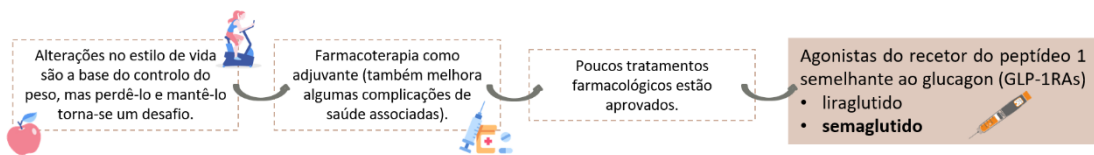
A obesidade é uma doença crónica que está associada a algumas complicações clínicas, não só físicas, como também psicológicas, com impacto na qualidade de vida e na longevidade.

- Resistência à insulina;
- Diabetes mellitus tipo 2;
- Hipertensão;
- Dislipidemia;
- Doenças cardiovasculares;
- Esteatose hepática não alcoólica;
- Osteoartrite;
- Apneia do sono;
- Cancro;
- Aumento do nº de hospitalizações causadas pela doença Covid-19.

Em Portugal, aproximadamente 1 milhão de adultos tem obesidade e cerca de metade da população apresenta excesso de peso.



Segundo a OMS, em 2016, 650 milhões de adultos eram obesos ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$) e 1,2 mil milhões tinham excesso de peso ($25 \text{ kg/m}^2 \leq IMC < 30 \text{ kg/m}^2$).



(Kushner et al. 2020; Friedrichsen et al. 2020; Wilding et al. 2021; www.who.int; www.fpcardiologia.pt; Ard et al. 2021)

3

Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1)

- É uma hormona peptídica constituída por 30 aminoácidos;
- O proglucagon é o precursor desta hormona;
- É sintetizado principalmente pelas células L enteroendócrinas intestinais e menos extensamente pelas células α pancreáticas e pelos neurónios do tronco encefálico (especialmente pelos neurónios do núcleo do trato solitário);
- É maioritariamente secretado após a refeição, sobretudo quando são ricas em gorduras e hidratos de carbono;
- Tem um tempo de semivida muito curto (inferior a 2 minutos) → Degradação pela enzima DPP4.

Fisiologicamente é responsável pelo(a):

- aumento da secreção de insulina dependente dos níveis de glucose;
- redução da produção hepática de glucose;
- proliferação de células β ;
- regulação da função cardiovascular e imunológica;
- inibição do esvaziamento gástrico;
- ação anorexígena central.

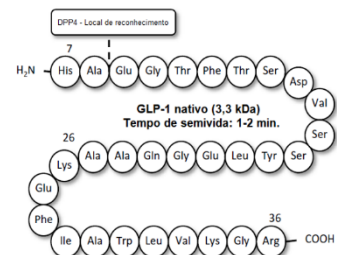


Fig. 1: Estrutura do GLP-1 humano nativo (GLP-1 7-36). Adaptado de (8).

Exerce os seus efeitos através da ligação aos recetores do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1Rs) → recetor acoplado à proteína G, expresso em diversos locais do nosso organismo (pâncreas, intestino, estômago, nervo vago, sistema nervoso central).

(Pearson et al. 2019; Candeias et al. 2015; Geloneze et al. 2017; Mahapatra et al. 2022)

4

Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1)

Ação do GLP-1 no Sistema Nervoso Central

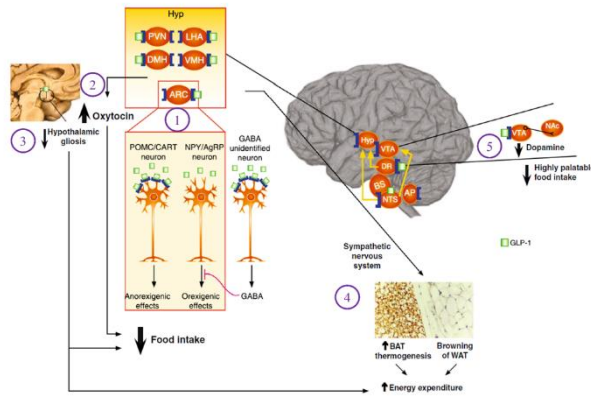


Fig. 2: Mecanismo de ação do GLP-1 no sistema nervoso central. Adaptado de [10].

- 1 No núcleo arqueado, o GLP-1 afeta as vias de sinalização anorexígenas, pela estimulação direta dos neurônios POMC/CART, e as vias de sinalização orexígenas, através da inibição indireta dos neurônios NPY/AgRP.
- 2 No núcleo paraventricular, a ação do GLP-1 sobre o GLP-1R estimula a liberação de oxitocina que contribui para a redução da ingestão de alimentos, exercendo assim efeitos anorexígenos.
- 3 Atuando no hipotálamo, o GLP-1 pode reduzir a glicose hipotalâmica e, consequentemente, contribuir para a redução da ingestão de alimentos e para o aumento do gasto energético.
- 4 No núcleo ventromedial, a ativação do GLP-1R pode levar ao aumento do gasto energético à custa da termogênese do tecido adiposo castanho e do escurecimento do tecido adiposo branco. Esta conexão existente entre o hipotálamo ventromedial e o tecido adiposo castanho e o tecido adiposo branco ocorre através do sistema nervoso simpático.
- 5 Na área tegmental ventral, um centro de recompensa, o GLP-1 é capaz de suprimir a sinalização da dopamina mesolímbica, responsável pelo prazer sentido após o consumo de determinados alimentos, contribuindo assim para a redução da ingestão de alimentos altamente palatáveis.

(Geloneze et al. 2017)

5

Peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP-1)

Comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central

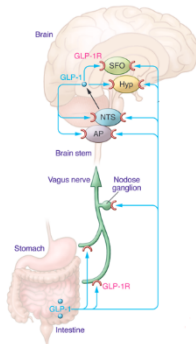


Fig. 3: GLP-1: comunicação entre o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central. Adaptado de [12].

O GLP-1 sintetizado pelas células L enteroendócrinas intestinais também pode interagir com o sistema nervoso central através dos GLP-1Rs existentes nas fibras que inervam a veia porta e o gânglio nodoso do nervo vago.



Contudo, o papel da via vagal nos efeitos do GLP-1 na ingestão de alimentos e regulação do metabolismo energético permanece controverso.

Há hipóteses que apoiam que através dos circuitos vagais o GLP-1 é capaz de retardar o esvaziamento gástrico, aumentando a sensação de saciedade e, consequentemente, auxiliando na redução do peso.

(Geloneze et al. 2017; Baggio et al. 2014; Holmes et al. 2009)

6

GLP-1 RAs: semaglutido

A terapia com GLP-1RAs foi inicialmente desenvolvida para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2. Agora é uma opção eficaz para o tratamento do excesso de peso e obesidade uma vez que reduz o apetite, aumenta a saciedade e atrasa o esvaziamento gástrico.

O semaglutido foi desenvolvido para exercer os mesmos efeitos que GLP-1 e ser menos propenso à degradação enzimática.

A estratégia do seu desenvolvimento foi tornar o peptídeo o mais semelhante possível ao GLP-1 endógeno → devido às reações adversas imunológicas.

O semaglutido é constituído por 31 aminoácidos e apresenta uma sequência 94% homóloga à do GLP-1 humano, com algumas diferenças estruturais.

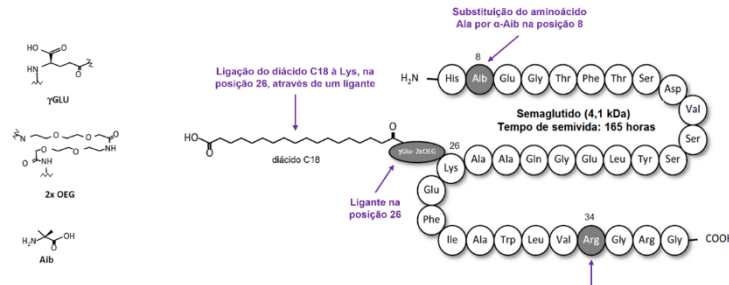


Fig. 4: Estrutura do semaglutido ($C_{128}H_{231}N_{45}O_{53}$) e alterações estruturais face à estrutura do GLP-1 humano nativo. Adaptado de (8,15)

(Kushner et al. 2020; Friedrichsen et al. 2020; Ard et al. 2021; Pearson et al. 2019; Mahapatra et al. 2022; Knudsen et al. 2019; Kalra et al. 2020; Lau et al. 2015)

7

GLP-1 RAs: semaglutido

Reações adversas



(Ard et al. 2021; FDA: WEGOVY; RCM Wegovy; Smits et al. 2021)

8

Wegovy vs Ozempic



Está indicado para o controlo do peso, incluindo perda de peso e manutenção de peso, em adultos com IMC inicial:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, ou
- $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ a $< 30 \text{ kg/m}^2$ na presença de, pelo menos, uma comorbilidade relacionada com o peso, como disglucemia (pré-diabetes ou diabetes mellitus tipo 2), hipertensão, dislipidemia, apneia obstrutiva do sono ou doença cardiovascular.

Este tratamento está indicado como adjuvante de uma dieta hipocalórica e da prática de exercício físico.

Em 2021, a *Food and Drug Administration* aprovou a injeção subcutânea de semaglutido, comercializado como Wegovy.

Em 2022, a *European Medicines Agency* garantiu a autorização de introdução no mercado de Wegovy válida em toda a União Europeia. Contudo, **ainda não existem apresentações comercializadas em Portugal.**

Deve-se fazer uma gradação da dose ao longo de 16 semanas até atingir a dose de manutenção de 2,4 mg uma vez por semana, ou seja, de quatro em quatro semanas a dose semanal vai sendo aumentada (0,25 mg; 0,5 mg; 1 mg; 1,7 mg) até atingir a dose de manutenção.

DOSE

Está indicado apenas para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 não controlada em adultos, como adjuvante da prática de exercício físico e da dieta, em situações em que é utilizado com outros medicamentos para o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 ou então em monoterapia quando o tratamento com metformina é considerado inadequado (não estão recomendadas doses semanais superiores a 2 mg).



(RCM Ozempic; www.fda.gov; FDA: WEGOVY; RCM Wegovy; www.ema.europa.eu/en; Smits et al. 2021)

9

Conclusões

- A ação do semaglutido por exemplo, na redução do apetite, na alteração das preferências alimentares e no aumento da sensação de saciedade, pode ser explicada pelo seu mecanismo de ação ao nível do sistema nervoso central.
- Apesar de estar associado a efeitos adversos gastrointestinais, estes são normalmente leves a moderados e, por vezes, autolimitados.
- De modo geral, a terapia com GLP-1RAs, inclusive com semaglutido, é bem tolerada e eficaz. Esta permite que as pessoas com excesso de peso ou obesidade consigam atingir reduções de peso de 5 a 15% e, consequentemente, consigam melhorar algumas complicações de saúde associadas.
- Ainda há necessidade de realizar mais estudos, para entender melhor alguns mecanismos de ação implicados na perda de peso e na ocorrência de certos efeitos adversos.

(Ard et al. 2021; FDA: WEGOVY; RCM Wegovy)

10

Bibliografia

1. EMA. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. Em: Ozempic 0,25 mg/ 0,5 mg/ 1 mg/ 2 mg solução injetável em caneta pré-cheia [Internet]. European Medicines Agency; 2018 [citado 2022 jun 23]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf
2. Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity*. 2020; 28(6):1050-61.
3. Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 23(3):754-62.
4. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021; 384(11):989-1002.
5. WHO. Obesity [Internet]. World Health Organization; [citado 2022 jun 23]. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
6. FPC. Obesidade [Internet]. Fundação Portuguesa de Cardiologia; [citado 2022 jun 23]. Disponível em: <http://www.fpcardiologia.pt/saude-do-coracao/factores-de-risco/obesidade/>
7. Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther*. 2021; 38:2821-39.
8. Pearson S, Kietsiriroje N, Aijan RA. Oral Semaglutide In The Management Of Type 2 Diabetes: A Report On The Evidence To Date. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; 12:2515-29.

11

Bibliografia

9. Candeias EM, Sebastião IC, Cardoso SM, Correia SC, Carvalho CI, Plácido AI, et al. Gut-brain connection: The neuroprotective effects of the anti-diabetic drug liraglutide. *World J Diabetes*. 2015; 6(6):807-27.
10. Geloneze B, de Lima-Júnior JC, Velloso LA. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1RAs) in the Brain-Adipocyte Axis. *Drugs*. 2017; 77:493-503.
11. Mahapatra MK, Karuppasamy M, Sahoo BM. Semaglutide, a glucagon like peptide-1 receptor agonist with cardiovascular benefits for management of type 2 diabetes. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022; 23:521-39.
12. Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J Clin Invest*. 2014; 124(10):4223-6.
13. Holmes GM, Browning KN, Tong M, Qualls-Creekmore E, Travagli RA. Vagally mediated effects of glucagon-like peptide 1: in vitro and in vivo gastric actions. *J Physiol*. 2009; 587(19):4749-59.
14. Knudsen LB, Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide. *Front Endocrinol*. 2019; 10:155.
15. Kalra S, Sahay R. A review on semaglutide: An Oral Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonist in Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Ther*. 2020; 11:1965-82.
16. Lau J, Bloch P, Schäffer L, Pettersson I, Spetzler J, Kofoed J, et al. Discovery of the Once-Weekly Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Analogue Semaglutide. *J Med Chem*. 2015; 58(18):7370-80.

12

Bibliografia

17. FDA. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014 [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2021 jun 4 [citado 2022 jun 29]. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014>
18. FDA. WEGOVY (semaglutide) injection, for subcutaneous use [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2021 jun [citado 2022 jun 23]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215256s000lbl.pdf
19. EMA. Anexo I – Resumo das Características do Medicamento. Em: Wegovy 0,25 mg/ 0,5 mg/ 1 mg/ 1,7 mg/ 2,4 mg solução injetável em caneta pré-cheia [Internet]. European Medicines Agency; 2022 [citado 2022 jun 23]. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pt.pdf
20. EMA. Wegovy; semaglutide [Internet]. European Medicines Agency; 2022 [citado 2022 jun 29]. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy#authorisation-details-section](https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/wegovy/wegovy#authorisation-details-section)
21. Smits MM, Van Raalte DH. Safety of Semaglutide. Front Endocrinol. 2021; 12:645563.

13

Obrigada pela atenção!

Patrícia Pinto





RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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