

U. PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Clarisse Rocha Ribeiro

M
2

2021-2022

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

Relatório de Estágio Curricular

Clarisse Rocha Ribeiro



Centro Hospitalar Universitário do Porto

Janeiro a março de 2022



Farmácia Avenida

Março a julho de 2022

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

Orientador: Professora Doutora Helena Carmo

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr^a. Bárbara Santos

Monitor Farmácia Comunitária: Dr^a. Joana Cerqueira Maia

Setembro de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 15 de julho de 2022

Clarisse Rocha Ribeiro

Agradecimentos

Com a conclusão desta etapa tão importante da minha vida, não só gostaria de deixar uma palavra de agradecimento a todos os que contribuíram para o sucesso da mesma, mas também a todas as pessoas que se cruzaram comigo durante estes 5 anos e me acrescentaram algo de positivo a nível pessoal e profissional.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todos os docentes com quem me cruzei durante o meu percurso académico pela dedicação, orientação e aprendizagem.

À Professora Doutora Helena Carmo, minha orientadora de estágio, pela presença, disponibilidade no esclarecimento das minhas dúvidas e colaboração ao longo deste percurso.

À equipa da Farmácia Avenida, pela forma positiva como me integraram na equipa, o que facilitou todo o trabalho que lá foi desenvolvido. A disponibilidade, o carinho, a forma como se empenharam para que eu tivesse uma aprendizagem mais enriquecedora, foi fulcral no meu crescimento pessoal e profissional durante estes 4 meses. Muito Obrigado!

À equipa do Centro Hospitalar Universitário do Porto, pela oportunidade, atenção, disponibilidade e ensinamentos.

Uma palavra de agradecimento à minha família, aos meus pais e ao meu irmão, por todo o apoio neste percurso, por acreditarem sempre em mim e nunca me deixarem desistir mesmo nos momentos mais complicados.

Ao Pedro, por me ter acompanhado em todas as minhas conquistas e nunca me ter largado a mão mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigada pela paciência, amizade, companheirismo, motivação e por nunca me ter deixado desistir, mostrando-me que sou capaz de superar todos os desafios que a vida me impõe.

Por fim, um agradecimento muito especial às minhas amigas, em particular à Luzia, Cátia, Sofia, Mariana, Sara, Joana, Luísa e Eva que foram as pessoas com quem partilhei os momentos, alegrias e tristezas de uma estudante do MICEF. Obrigado por toda amizade e apoio que certamente não ficará por estes 5 anos, mas sim para toda a vida.

A todos, um muito obrigada!

Resumo

O estágio curricular descrito no presente documento decorreu entre os meses de janeiro e julho de 2022, e teve como objetivo a aplicação prática dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. O presente relatório foi desenvolvido na âmbito da unidade curricular “Estágio”, e encontra-se dividido em duas partes.

A primeira parte consiste na contextualização dos estágios realizados em farmácia comunitária e farmácia hospitalar, na descrição das funções e atividades realizadas. As atividades descritas na secção A, referente à farmácia comunitária, descrevem o papel do farmacêutico na dispensa e aconselhamento de produtos farmacêuticos e na desmistificação das dúvidas dos utentes. Nesta secção são abordados temas como o aconselhamento na conjuntivite alérgica, quais as opções farmacológicas e cuidados a ter; a utilização de elixires bucais contendo cloreto de cetilpiridínio na COVID-19, e também o papel da vitamina D e o impacto do seu défice na COVID-19.

Na secção B, estão descritas as atividades realizadas nos serviços farmacêuticos do Centro Hospitalar Universitário do Porto, descrevendo o processo de desenvolvimento de uma formulação de levotiroxina 0,5%; as pesquisas realizadas para auxiliar na validação de prescrições; o papel do farmacêutico na resposta ao clínico para produção de um colírio de 5-fluorouracilo 1% e por fim a descrição da pesquisa realizada acerca do cancro da mama triplo negativo e do fármaco sacituzumab govitecan.

Na segunda parte do relatório são abordados dois temas desenvolvidos durante o estágio em farmácia comunitária, ambos inseridos no tema geral “Fármacos antidiabéticos em vertentes distintas”. O primeiro projeto aborda o potencial papel dos análogos do *glucagon- like peptide 1* no tratamento da obesidade, focando os fármacos desta classe aprovados para o controlo do peso, os seus efeitos a nível pancreático e extra-pancreático e a comparação entre os diferentes fármacos desta classe na perda de peso. Este projeto foi apresentado à equipa da farmácia Avenida, na forma de uma apresentação PowerPoint, focando o fármaco semaglutido.

O segundo projeto trata a utilização dos inibidores do cotransportador sódio-glucose 2 como opção terapêutica no tratamento da insuficiência cardíaca e os possíveis mecanismos responsáveis pelos seus benefícios cardiovasculares. Este projeto foi também ele apresentado à equipa da farmácia, na forma de um folheto, com o intuito de os informar acerca desta nova indicação terapêutica dos inibidores do cotransportador sódio-glucose 2.

Índice

Declaração de Integridade.....	III
Agradecimentos	IV
Resumo.....	V
Índice de tabelas.....	VIII
Índice de figuras.....	VIII
Índice de anexos.....	VIII
Abreviaturas	IX
SECÇÃO A- Farmácia Comunitária.....	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de Atividades.....	2
3. Atividades desenvolvidas.....	4
3.1. Aconselhamento na conjuntivite	4
3.2. Elixires bucais e COVID-19.....	6
3.3. Papel da vitamina D na COVID-19.....	7
SECÇÃO B- Farmácia Hospitalar	9
4. Contextualização do estágio curricular	9
5. Cronograma de Atividades.....	9
6. Atividades desenvolvidas.....	13
6.1. Desenvolvimento de uma formulação de levotiroxina 0,5% para neonatos.....	13
6.2. Validação de prescrições	14
6.3. Desenvolvimento de um colírio de 5-fluorouracilo a 1%	16
6.4. Resolução de um caso clínico	17
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	19
Fármacos antidiabéticos em vertentes distintas	19
7. Análogos do <i>glucagon-like peptide 1</i> como opção terapêutica no tratamento da obesidade.....	20
7.1. Introdução.....	20
7.2. Papel do <i>glucagon-like peptide 1</i>	21

7.3. Agonistas do recetor GLP-1	24
7.4. Indicações aprovadas.....	26
7.5. Efeitos adversos.....	27
7.6. Eficácia dos diferentes análogos GLP-1 na perda de peso.....	27
7.7. Formulação oral de semaglutido	31
7.8. Conclusão:.....	31
8. Inibidores do cotransportador sódio-glucose 2 no tratamento da insuficiência cardíaca.....	32
8.1. Introdução.....	32
8.2. Inibidores do cotransportador sódio-glucose 2.....	33
8.3. Efeitos cardiovasculares e renais dos inibidores SGLT2	35
8.4. Possíveis mecanismos que podem explicar os benefícios cardiovasculares dos inibidores do cotransportador sódio-glucose 2.....	38
8.5. Conclusão	42
Conclusão geral.....	43
Bibliografia	44
Anexos	56

Índice de tabelas

Tabela 1- Cronograma de atividades realizadas em farmácia comunitária.....	2
Tabela 2- Cronograma de atividades farmácia hospitalar	10
Tabela 3- Análogos GLP-1 comercializados em Portugal para o tratamento da DM2 ⁷²⁻⁷⁵ ..	24
Tabela 4- Classificação funcional da <i>New York Heart Association</i> com base na gravidade dos sintomas e atividade física. ¹⁰⁴	33

Índice de figuras

Figura 1- Efeitos do GLP-1 e dos seus análogos nos vários tecidos. ⁶⁷	22
Figura 2- Estrutura dos diferentes análogos GLP-1. ⁶⁷	25
Figura 3- Reabsorção da glucose a nível renal ¹¹²	34

Índice de anexos

Anexo 1. Powerpoint formação interna: “Semaglutido: Novo análogo GLP-1”	56
Anexo 2. Folheto “Jardiance e Forxiga no tratamento da insuficiência cardíaca”	65
Anexo 3. Tabela opções terapêuticas atuais para tratamento da conjuntivite alérgica.....	66
Anexo 4. Certificado ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2).....	67
Anexo 5. Formulação de levotiroxina 0,5%.....	68

Abreviaturas

AO:	Assistentes Operacionais
APF:	Armazém de Produtos Farmacêuticos
ARNi:	Inibidor do recetor angiotensina/neprilisina
AT:	Assistentes Técnicos
CHUPorto:	Centro Hospitalar Universitário do Porto
CICA:	Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório
CGM-	Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães
CMIN:	Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso
CPC:	Cloreto de cetilpiridínio
DIDDU:	Distribuição Individual em Dose Unitária
DM:	Diabetes mellitus
DM2:	Diabetes mellitus tipo 2
DPP4:	Dipeptidil peptidase 4
EMA:	Agência Europeia do Medicamento
EPO:	Eritropoietina
FAV:	Farmácia Avenida
FDA:	Food and drug admistracion
FGP-	Formulário Galénico Português
GHAf:	Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia
GLP-1:	<i>Glucagon-like peptide 1</i>
GLP-1Ras:	Agonistas do recetor GLP-1
GSB:	Grupo Sá da Bandeira
HbA_{1c}:	Hemoglobina glicada
HER2:	Recetores do fator de crescimento epidermal 2
HSA:	Hospital Santo António
IMC:	Índice de Massa Corporal
NYHA:	<i>New York Heart Association</i>
IC:	Insuficiência cardíaca
ICFer:	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida
ICEFp:	Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada
IECA:	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
MNSRM:	Medicamento não sujeito a receita médica
MRA:	Antagonista do recetor mineralocorticóides
MSRM:	Medicamento sujeito a receita médica

OMS: Organização Mundial de Saúde
RE: Recetores de estrogénio
RCM: Resumo das Características do Medicamento
RPg: Recetores de progesterona
SA: Substância Ativa
SF: Serviços Farmacêuticos
SNAC: N-(8-[2-hydroxybenzoyl] amino) caprilato de sódio
SNC: Sistema Nervoso Central
SGLT2: Cotransportador de sódio-glucose 2
SNS: Sistema Nacional de Saúde
TSDT: Técnicos Superiores de Diagnóstico
UEC: Unidade de Ensaios Clínicos
UFA: Unidade de farmácia de Ambulatório
UFO: Unidade de Farmácia Oncológica
5-FU: 5-fluorouracilo

SECÇÃO A- Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em Farmácia Comunitária descrito no presente documento foi realizado na Farmácia Avenida (FAV) no Porto, entre os meses de março e julho de 2022, tendo o meu percurso sido orientado pela Dra. Joana Cerqueira Maia e auxiliado por toda a equipa da FAV.

A FAV surgiu em 2008 e pertence ao Grupo Sá da Bandeira (GSB), em conjunto com a Farmácia Sá da Bandeira, Farmácia Avenida Mais, Farmácia Sá da Bandeira de Rio Tinto e Farmácia Sá da Bandeira de Ermesinde.

Encontra-se localizada na Rua Primeiro de Janeiro, junto à Avenida da Boavista e Estádio do Bessa. Devido à sua localização privilegiada possui um público diversificado e com diferentes tipos de necessidades. Os utentes da FAV são maioritariamente residentes da zona circundante, trabalhadores, alunos da escola secundária de Fontes Pereira de Melo, sendo por isso um público de diferentes faixas etárias e classes sociais, com um predomínio de classe média-alta, sendo também uma zona muito frequentada por turistas.

Tendo em conta o público da farmácia, pode afirmar-se que a maioria dos atendimentos são de dispensa de medicação de uso crónico, tendo também um grande impacto a venda de produtos dermocosméticos.

Relativamente ao espaço físico, a FAV é uma farmácia de dimensão não muito grande, contando com 4 balcões de atendimento ao público, lineares compostos por medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM), cosméticos, entre outros, e o linear dos sorrisos do mês onde está presente a marca do mês (marca em campanha no mês a decorrer) e outros produtos em campanha.

Para além da atividade comum, a farmácia conta com serviço de entregas ao domicílio, recolha de medicamentos fora de validade e de embalagens vazias através do VALORMED; medição de parâmetros bioquímicos como glicemia, triglicédeos, colesterol e pressão arterial; possui serviço de enfermagem, em dias específicos, para administração de vacinas, medicamentos injetáveis, realização de curativos entre outros. Para além destes serviços, disponibiliza consultas de nutrição, por marcação, realizadas por uma nutricionista num dia específico, que no decorrer do estágio era às terças-feiras de manhã.

Atualmente, a direção técnica da farmácia está entregue à Dra. Joana Cerqueira Maia, contando com uma equipa constituída por farmacêuticos, técnicos de farmácia, auxiliar de armazém e estafetas.

A farmácia possui um horário de atendimento ao público alargado, encontrando-se aberta das 8h30 às 00h00 de segunda a sexta-feira, e das 9h00 às 00h00 aos fins de semana e feriados.

Enquanto estagiária o meu horário consistiu em 7 horas diárias, de maneira a perfazer as 35h semanais, tendo o horário variado no decorrer do estágio. Inicialmente comecei por fazer o horário

das 10h às 17h30 com 30 minutos para hora de almoço. Nos meses em que estive no atendimento, não tive um horário fixo, sendo este adaptado às necessidades da equipa.

No mês de junho tive a oportunidade de trabalhar alguns sábados e feriados, com o intuito de perceber a dinâmica da farmácia nesses dias.

2. Cronograma de Atividades

A **Tabela 1** tem como objetivo demonstrar de forma sucinta as atividades que desenvolvi e contactei ao longo do meu estágio na FAV.

Tabela 1-Cronograma de atividades realizadas em farmácia comunitária

	Março 2022	Abril 2022	Maió 2022	Junho 2022	Julho 2022
Armazém (arrumação e organização)					
Domicílios (organização e preparação dos pedidos de entregas ao domicílio)					
Medição de parâmetros bioquímicos					
Receção de encomendas					
Conferência de receituário					
Atendimento ao balcão com supervisão					
Atendimento ao balcão autónomo					
Laboratório de Manipulados					4 a 8
PROJETO I					
PROJETO II					

Inicialmente comecei por realizar tarefas que me permitissem familiarizar com os medicamentos e sistema informático utilizado na farmácia, o Sifarma 2000. Para isso os meus primeiros meses foram passados no armazém, onde tive a oportunidade de rececionar e conferir encomendas, armazenar os medicamentos e outros produtos farmacêuticos, gerir stocks e assistir aos controlos de validade.

Os medicamentos e produtos farmacêuticos encontram-se organizados por ordem alfabética e de menor para a maior dosagem. Para além disso a organização está também dividida por formas farmacêuticas e vias de administração, encontrando-se assim divididos por módulos com as seguintes designações: saquetas, ampolas, xaropes, comprimidos e cápsulas, oftálmicos, otológicos, injetáveis, pomadas e cremes, nasais, loções e por fim o módulo dos psicotrópicos.

Os primeiros meses de estágio foram direcionados para o primeiro contacto com os diversos medicamentos, produtos de cosmética, suplementos, entre outros existentes na farmácia. O armazenamento dos produtos permitiu-me não só perceber o local de arrumação dos mesmos, que posteriormente facilitou a sua procura aquando de um atendimento, como me permitiu contactar

com os nomes comerciais dos medicamentos e consolidar conhecimentos já adquiridos relativos aos mesmos, como posologia, indicação terapêutica, efeitos adversos entre outros.

A receção de encomendas foi algo que realizei esporadicamente e sob a supervisão de um farmacêutico, visto ser uma tarefa realizada diariamente pela auxiliar de armazém. Deste modo, ao longo do estágio tive a oportunidade de rececionar algumas encomendas mais pequenas dos fornecedores habituais, bem como realizar a receção de alguns produtos de cosmética que chegam à farmácia através de encomendas ao laboratório.

Ainda no primeiro mês de estágio iniciei a realização da medição de diversos parâmetros, nomeadamente pressão arterial, glicemia e colesterol total. Estes momentos permitiram-me ter o meu primeiro contacto com os utentes da farmácia, abrindo oportunidades para eu treinar a minha comunicação com os mesmos, bem como sensibilizá-los para uma correta adesão à terapêutica e adoção de um estilo de vida saudável.

Nos meses subsequentes contactei com o serviço de entregas ao domicílio que a farmácia oferece aos seus utentes. O meu papel nesta área foi o de ajudar o farmacêutico responsável pelos domicílios, em cada dia, a organizar e a preparar os mesmos.

No mês de abril houve uma semana onde tive a oportunidade de acompanhar a Dra. Joana Costa na conferência de receituário. Nessa semana, tive a oportunidade de contactar pela primeira vez com receitas manuais, aprendendo a analisar uma receita manual e verificar quais os itens a ter em atenção (símbolo 40 anos do Sistema Nacional de Saúde, nome do utente, número de saúde, motivo para ser receita manual, vinheta do médico prescritor, assinatura e data). Para além disso nessa semana tive contacto com diferentes organismos e sistemas de comparticipação como é exemplo o SAMS, SAVIDA, entre outros.

Foi na última semana do mês de abril que iniciei o atendimento ao balcão sob supervisão. Inicialmente apenas observei os atendimentos das farmacêuticas, com o intuito de me familiarizar com o Sifarma 2000 e com a política de atendimento da farmácia. Mais tarde, iniciei o atendimento ao público sob a supervisão de uma farmacêutica, que se disponibilizava a auxiliarme e a esclarecer todas as minhas dúvidas relativamente a questões relacionadas com o sistema informático bem como questões relacionadas a aconselhamento de produtos farmacêuticos.

No mês de maio iniciei o atendimento ao público de forma autónoma, sendo por isso um dos meses que considero mais desafiantes neste estágio por me ter colocado à prova e permitido evoluir como futura profissional de saúde. A dispensa de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), medicamentos sujeitos a receita médica especial como psicotrópicos e estupefacientes, bem como a dispensa e aconselhamento de MNSRM foi realizado tendo em atenção as Boas Práticas de Farmácia Comunitária e as Normas de dispensa dos medicamentos e produtos de saúde.^{1,2}

Nos meses posteriores o meu objetivo focou-se em desenvolver as minhas capacidades de comunicação com os utentes, melhorar a minha autonomia na farmácia e acima de tudo desenvolver as minhas competências técnicas e pessoais. Ainda no final do mês de junho, dia 31, tive a oportunidade de acompanhar o processo de final de mês na FAV.

No mês de julho estagiei 1 semana no laboratório de manipulados do GSB, que se localiza na Farmácia Sá da Bandeira no Porto. Nessa semana tive a oportunidade de observar e auxiliar na execução de alguns manipulados, sendo maioritariamente os manipulados realizados, a solução de minoxidil a 5% e cápsulas de minoxidil. Para além disso, tive ainda a oportunidade de produzir outros manipulados como a pomada de enxofre, solução de trimetropim a 1%, solução de propranolol, suspensão oral de omeprazol 2mg/mL entre outros.

Os últimos meses de estágio na FAV, para além de me permitirem familiarizar ainda mais com a atividade farmacêutica, foram também meses onde me concentrei na realização dos temas de projetos a desenvolver na farmácia e na sua apresentação à equipa.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Aconselhamento na conjuntivite

Ao longo do meu estágio em farmácia comunitária, contactei várias vezes com utentes que recorriam à farmácia para adquirir algo para o tratamento de sintomas associados a conjuntivites.

A conjuntivite caracteriza-se pela inflamação ou infeção da mucosa ocular que reveste a face interna das pálpebras e esclerótica, a conjuntiva.³

As conjuntivites podem ser classificadas como infecciosas ou não infecciosas. Nas infecciosas, encontramos as conjuntivites bacterianas e virais, sendo esta última a mais comum.^{3,4}

Nas conjuntivites não infecciosas encontramos a conjuntivite alérgica, que surge como resposta aos alérgenos presentes no ar, como pelos de animais, pólenes entre outros que ao entrarem em contacto com o olho desencadeiam uma resposta alérgica.³⁻⁵

A conjuntivite alérgica foi o tipo de conjuntivite com a qual tive mais contacto ao longo do estágio em farmácia comunitária, por ser o tipo onde o farmacêutico possui um papel de maior importância, acrescentando ao facto de o meu estágio ter coincidido com a época primaveril onde os fatores desencadeantes deste tipo de conjuntivite se encontram em abundância no ar.

Os sintomas observados na conjuntivite alérgica são o resultado da reação alérgica e incluem: secreção aquosa, vermelhidão bilateral, fotofobia e prurido. Para além destes sintomas, o olho pode apresentar tumefação da pálpebra e edema do saco conjuntival. Estes sintomas são muitas vezes bilaterais, no entanto, podem estar presentes apenas num dos olhos.³⁻⁵

O tratamento deste tipo de conjuntivite tem como principal objetivo reduzir os sintomas, uma vez que a conjuntivite alérgica é autolimitada.⁵

O farmacêutico pode inicialmente aconselhar várias medidas não farmacológicas que além de melhorarem a sintomatologia associada, podem também prevenir as situações de conjuntivite alérgica. Essas medidas incluem:

- Evitar ou, se possível, eliminar o contacto com o agente causador;
- Evitar esfregar os olhos;
- Lavar as mãos com regularidade;
- Não utilizar lentes de contacto ou maquilhagem até resolução dos sintomas;
- Aplicar compressas frias ou proceder à lavagem ocular com soluções adequadas como soro fisiológico esterilizado ou colírios lubrificantes;
- Utilizar óculos de sol para evitar a fotofobia e prevenir o contacto com os alérgenos presentes no ar.⁴⁻⁶

Associado às medidas não farmacológicas podem ser aconselhados tratamentos farmacológicos tópicos ou sistémicos. Pode ser indicada a utilização de anti-histamínicos tópicos ou orais, descongestionantes tópicos, estabilizadores dos mastócitos, anti-inflamatórios não esteroides e corticosteroides.³⁻⁵

O mecanismo pelo qual estes fármacos atuam no alívio de sintomas da conjuntivite, bem como alguns exemplos dos mesmos, encontram-se representados numa tabela presente no [Anexo 3](#).^{5,7,8}

Associado ao aconselhamento ou dispensa de fármacos para tratamento da conjuntivite o farmacêutico deve ainda instruir o utente para a correta utilização e administração do fármaco, que neste caso maioritariamente se administra por via ocular. O farmacêutico deve informar o utente:

- A realizar a lavagem das mãos antes de proceder à instilação;
- Para que este evite que a extremidade do frasco conta-gotas entre em contacto com o olho ou qualquer outra superfície, a fim de evitar contaminação da solução;
- Se realizar instilações de colírios diferentes, o utente deve esperar 5 minutos entre as instilações;
- Alertar para o prazo de utilização dos colírios após abertura, que geralmente apresentam um prazo de validade de 28 dias após abertura^{4,5}

A realização desta pesquisa permitiu-me adquirir e melhorar os meus conhecimentos relativos ao tema da conjuntivite. Do ponto de vista prático ajudou-me a melhorar os meus atendimentos permitindo-me aconselhar de forma mais segura a terapêutica indicada para tratamento da conjuntivite ou fazer a referência ao médico. Para além disso tornou o meu atendimento mais rico, visto que em casos onde eu não podia atuar farmacologicamente, como é exemplo a conjuntivite bacteriana, podia sempre auxiliar o utente com indicação de medidas não farmacológicas.

3.2. Elixires bucais e COVID-19

No decorrer do meu estágio em farmácia comunitária fui muitas vezes confrontada com dúvidas dos utentes que me obrigaram a fazer uma pesquisa relativamente às mesmas, com o intuito de as esclarecer.

A presente atividade surgiu de um atendimento onde fui abordada para aquisição de um elixir bucal que tivesse na sua composição o cloreto de cetilpiridínio na concentração de 0,05%. Perante esta afirmação questioneei o utente qual a finalidade do elixir, ao que ele me respondeu que o elixir com estas características tinha sido indicado por um médico para tratamento da Covid-19.

Dado que desconhecia a indicação dos elixires bucais no tratamento da Covid-19, bem como a constituição dos mesmos, necessitei de realizar uma pesquisa rápida para confirmar a informação fornecida pelo utente.

Um elixir bucal é um líquido usado para fazer a higiene da cavidade oral e que possui normalmente na sua composição antissépticos que ajudam a eliminar bactérias nocivas presentes na boca.⁹

Como antissépticos mais utilizados na composição dos elixires bucais temos a clorohexidina e o cloreto de cetilpiridínio. A clorohexidina possui um amplo espectro de ação contra bactérias de Gram positivo e Gram negativo, sendo por isso o agente mais eficaz no controlo do biofilme e no tratamento de doenças periodontais de origem bacteriana. Por outro lado, o cloreto de cetilpiridínio (CPC) é um agente antisséptico com elevado espectro contra fungos, vírus e bactérias.¹⁰

O CPC possui atividade antivírica, ao destruir o invólucro do vírus e consequentemente interferir com a capacidade deste entrar nas células. Deste modo, a carga viral na saliva será menor e consequentemente a capacidade de transmissão também.⁹

O vírus SARS-CoV-2 é transmitido principalmente por gotículas respiratórias que são expelidas quando falamos, tossimos ou espirramos. Assim, como a saliva parece ter um papel importante na disseminação do vírus, a utilização de elixires bucais que tenham na sua composição o CPC parece ser benéfica neste sentido.^{9,11}

Como resultado deste atendimento resultou um esclarecimento do utente relativamente à finalidade do elixir, onde lhe expliquei que o elixir não ia tratar a infeção, mas que poderia ter um impacto na redução da carga viral presente na saliva. No entanto, a utilização do elixir não invalidava a adoção de medidas preventivas.

Esta atividade permitiu-me concluir que o farmacêutico possui um papel relevante no aconselhamento do utente, bem como na desmistificação das suas dúvidas.

3.3. Papel da vitamina D na COVID-19

No decorrer do meu estágio, constatei que muitos dos utentes recorriam à farmácia com o intuito de adquirirem suplementos de vitamina D a fim de fortalecerem o seu sistema imunitário. A pandemia causada pela Covid-19 gerou nas pessoas uma forte preocupação relativamente ao seu sistema imunitário e qual o impacto do isolamento, que as privou do contacto com a luz natural, no défice de vitamina D. Surgiu então a hipótese de que a suplementação com vitamina D seria uma maneira de fortalecer o sistema imunitário e consequentemente aumentar a proteção do organismo contra uma infeção provocada pelo SARS-CoV-2.

A fim de informar os utentes, esclarecer as suas dúvidas e enriquecer as minhas competências relativas a este tema, realizei uma pesquisa sobre o mesmo tentando perceber se realmente existe relação entre défice de vitamina D e a infeção pelo SARS-CoV-2.

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, que funciona como hormona e cuja principal função é regular as concentrações de cálcio e fósforo no nosso organismo, contribuindo para a regulação de muitos mecanismos, incluindo respostas imunes e anti-inflamatórias.¹²

Podemos encontrar a vitamina D sob duas formas: vitamina D3 (colecalciferol) e vitamina D2 (ergocalciferol). A forma D3 é sintetizada na nossa pele através da exposição à radiação UVB, que posteriormente é convertida em calcidiol no fígado e de seguida convertida nos rins, no seu metabolito ativo, o calcitriol.¹³

Nos últimos anos, vários estudos têm sido realizados com o intuito de demonstrar o importante papel da vitamina D na resposta imunitária, permitindo estabelecer uma relação entre o défice da mesma e um maior risco para o desenvolvimento de infeções agudas.^{14,15} A deficiência em vitamina D é definida como níveis de vitamina D sanguíneos inferiores a 50 nmol/L.¹⁶

A entrada do vírus SARS-CoV-2 nos pneumócitos ocorre após a ligação da proteína viral spike ao recetor da enzima conversora da angiotensina-2. Deste modo, é crucial uma resposta precoce do sistema imunitário, atuando nesta fase, para reduzir a progressão da doença.^{12,17}

O SARS-CoV-2 parece provocar um aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias Th1, a chamada “tempestade de citocinas”, provocando dano a nível do tecido pulmonar e consequentemente o desenvolvimento de doença respiratória aguda. A vitamina D, parece inibir esta tempestade de citocinas, invertendo a resposta pró-inflamatória a uma respostas anti-inflamatória, sugerindo que esta desempenhe um papel na prevenção e alívio dos sintomas provocados pelo SARS-CoV-2.^{12,14,17}

As células do sistema imune, como células T e B, monócitos, macrófagos e células dendríticas, parecem expressar recetores de vitamina D, o que apoia a ideia de que a vitamina D pode suprimir a resposta imune adaptativa e aumentar a primeira linha de defesa contra vírus e bactérias.^{15,17}

O estudo VITACOV, realizado em Portugal, concluiu que pessoas com níveis de vitamina D muito baixos apresentam uma resposta mais agressiva à infeção causada pelo SARS-CoV-2,

levando à morte. Para além disso, conseguiu estabelecer uma relação entre os baixos níveis de vitamina D e características genéticas, explicando o motivo pelo qual a população portuguesa tem uma prevalência de défice de vitamina D superior aos países do norte da Europa. Esta alteração genómica está presente em 20% da população portuguesa e traduz-se numa menor capacidade de síntese de vitamina D a partir da exposição solar.¹⁸ Para além desta alteração genética, sabemos também que a síntese de vitamina D diminui com a idade, sendo a população idosa mais suscetível a défices de vitamina D.¹⁹

Parece então haver uma relação entre o défice de vitamina D e uma maior gravidade nos sintomas provocados pelo SARS-CoV-2. No entanto esta questão ainda não se encontra completamente esclarecida, pelo que são necessários mais estudos que comprovem as vantagens relativamente a suplementação de vitamina D na diminuição da incidência de mortes provadas pela COVID-19.¹⁷

Tendo em conta que uma grande parte dos utentes da farmácia corresponde à população idosa, e visto a relação desta faixa etária com uma maior propensão para défices de vitamina D, a suplementação com vitamina D pareceu ser uma boa estratégia para fortalecimento do sistema imunitário.

Visto que este défice pode ter sido acentuado devido aos longos períodos de isolamento que vivemos nos últimos 2 anos, tentei alertar os utentes para ações não farmacológicas que permitam a obtenção de vitamina D, como a exposição solar durante 10 a 20 minutos (pernas, braços e rosto) sem proteção solar nos períodos de menor perigo, e ingestão de alimentos que possuam vitamina D como é o caso dos peixes gordos (sardinhas e salmão), dos cogumelos, da gema do ovo, do fígado, entre outros.^{16,20}

SECÇÃO B- Farmácia Hospitalar

4. Contextualização do estágio curricular

No âmbito da unidade curricular “Estágio” tive a oportunidade de estagiar 2 meses nos serviços farmacêuticos (SF) do Centro Hospitalar Universitário do Porto (CHUPorto). O estágio nos SF do CHUPorto decorreu entre o dia 10 de janeiro e o dia 4 de março de 2022, e todo o meu percurso foi orientado pela Dra. Bárbara Santos e acompanhado pela equipa dos serviços farmacêuticos que se disponibilizou a esclarecer qualquer dúvida que surgisse.

O CHUPorto é um hospital central que foi criado a 1 de outubro de 2007 pelo Decreto-Lei nº326/2007 de 28 de setembro, fruto da fusão do Hospital Geral de Santo António com o Hospital Central Especializado de Crianças Maria Pia e com a Maternidade de Júlio Dinis, ao qual se uniram posteriormente em março de 2011 o Hospital Joaquim Urbano e em maio de 2013 o Centro de Genética Médica Doutor Jacinto Magalhães.^{21,22} É atualmente constituído por 4 polos, sendo eles o Hospital Santo António (HSA), o Centro Materno Infantil do Norte Albino Aroso (CMIN), o Centro de Genética Médica Jacinto de Magalhães (CGM) e Centro Integrado de Cirurgia de Ambulatório (CICA).²¹

O HSA localiza-se no centro da cidade do Porto, junto do Largo Professor Abel Salazar e encontra-se dividido em dois edifícios, sendo estes o edifício Dr. Luís de Carvalho e o edifício Neoclássico.

É no piso 0 do edifício Neoclássico que se encontram localizados os serviços farmacêuticos do CHUPorto. Os SF encontram-se divididos em 6 setores, entre os quais Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA), Distribuição Individual em Dose Unitária (DIDDU), Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), Farmacotecnia, Armazém de Produtos Farmacêuticos (APF) e Unidade de Farmácia Oncológica (UFO). Ao longo do estágio tive a oportunidade de estagiar nos 6 setores referidos, tal como descrito na **Tabela 2**.

Os SF do CHUPorto contam com uma equipa constituída por Farmacêuticos, Técnicos Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (TSDT), Assistentes Técnicos (AT) e Assistentes Operacionais (AO).²³

A direção, por lei, está obrigatoriamente ao encargo de um farmacêutico hospitalar, que de momento é a Dr.^a Patrocínia Rocha.

5. Cronograma de Atividades

A **Tabela 2** tem como objetivo demonstrar de forma simples e sucinta os setores com os quais contactei ao longo do estágio nos serviços farmacêuticos.

Tabela 2- Cronograma de atividades farmácia hospitalar

Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7	Semana 8
10 a 14 de janeiro	17 a 21 de janeiro	24 a 28 de janeiro	31 janeiro a 04 de fevereiro	7 a 11 de fevereiro	14 a 18 de fevereiro	21 a 25 de fevereiro	28 fevereiro a 4 de março
Apresentação	-----	-----	Farmacotecnia	APF/UEC	DIDDU	UFA/ Caso clínico	UFO

APF- Armazém de Produtos Farmacêuticos; UEC- Unidade de Ensaios Clínicos; DIDDU- Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; UFA- Unidade de Farmácia Ambulatório; UFO- Unidade de Farmácia Oncológica

A primeira semana de estágio foi reservada às apresentações dos diferentes setores pelos responsáveis de cada setor que constituem os serviços farmacêuticos, com o intuito de promover uma visão geral dos mesmos.

Nas semanas subsequentes tive a oportunidade de acompanhar as atividades desenvolvidas nos diferentes setores, de forma rotativa, como descrito na **Tabela 2**. Em todos os setores foi aconselhada a consulta e a leitura dos processos de matriz bem como dos procedimentos realizados em cada unidade.

5.1. Farmacotecnia

Iniciei o meu estágio no setor da Farmacotecnia, constituído pelas unidades de Estéreis e Não Estéreis. Este setor é responsável pela produção e fracionamento de medicamentos fundamentais para o tratamento de doentes.

5.1.1. Produção de medicamentos Estéreis e Nutrição Parentérica

Esta unidade é responsável pela produção de colírios, preparações para administração intravenosa, subcutânea, intravítreas e bolsas de nutrição parentérica, destinando-se estas preparações maioritariamente a Oftalmologia, Pediatria e Neonatologia.

Neste setor tive a oportunidade de observar e auxiliar na organização prévia da preparação dos medicamentos, como a verificação dos pedidos, a emissão das ordens de preparação e respetivos rótulos. Observei a preparação de bolsas de nutrição parentérica e de medicamentos, como seringas de morfina, hidroxocobalamina, anakinra, cefuroxina, patisiran entre outros. Observei ainda o fracionamento de fármacos intravítreos como é o caso do brolocizumab, ranibizumab, bevacizumab e aflibercept. Tive também a oportunidade de auxiliar no embalamento e rotulagem do produto final.

5.1.2. Produção de Medicamentos Não Estéreis

Este setor é responsável pela preparação de medicamentos nos casos onde não exista no mercado medicamento capaz de suprir as necessidades do doente, quer em dosagem, composição ou fórmula farmacêutica. As formulações produzidas neste setor são maioritariamente destinadas a crianças.

Neste setor tive a oportunidade de visualizar a preparação de uma suspensão oral de espironolactona, bem como observar a preparação da Pasta de Lassar modificada. Para além de

observar, fui desafiada a desenvolver uma formulação de levotiroxina, bem como a descrever o processo de preparação da mesma e respetivo controlo da qualidade. ([Atividade 1](#))

5.2. Unidade de Ensaaios Clínicos

A Unidade de Ensaaios Clínicos é responsável pelo armazenamento, controlo e dispensa do medicamento experimental. Na UEC tive a oportunidade de assistir a uma reunião de qualificação, onde são avaliadas as condições do hospital e da equipa para receber um determinado ensaio clínico, a uma visita de iniciação, onde são estabelecidas as condições e processos a realizar durante o ensaio clínico e a uma reunião de encerramento de estudo.

Tive ainda a oportunidade de observar e auxiliar na receção, dispensa e devolução da medicação, bem como o registo de todo o circuito do medicamento no respetivo programa, o Fundanet. Também me foi permitido ler alguns documentos, como a brochura do investigador ou o dossier do medicamento experimental, referentes a certos estudos que estavam a decorrer no momento, como por exemplo a utilização do guselkumab na colite ulcerosa severa.

Foi-me dada ainda a possibilidade de realizar uma formação “*ICH GOOD CLINICAL PRACTICES E6 (R2)*”, onde me foi atribuída pelo *Global Health Training Center*, uma certificação em Boas Práticas Clínicas. ([Anexo 4](#))

5.3. Armazém de Produtos Farmacêuticos

O Armazém de Produtos farmacêuticos (APF) é o local onde ocorre o armazenamento dos produtos farmacêuticos, bem como a sua aquisição, receção e controlo dos respetivos stocks.

Nesta setor, tive a oportunidade de observar a encomenda de produtos farmacêuticos, presenciei a gestão de empréstimos a outras unidades hospitalares, observei e auxiliei na dispensa de fármacos derivados do plasma e estupefacientes e acompanhei o processo de elaboração da lista comum tendo em atenção o controlo de stocks através dos *kanbans* (“cartão” que é colocado junto com os diferentes produtos farmacêuticos e que contém qual o stock mínimo e que quantidade encomendar quando se atingir esse stock).

5.4. Distribuição Individual Diária em Dose Unitária

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), é o setor dos SF responsável pela monitorização e validação das prescrições médicas, validação e dispensa de medicamentos e de produtos especiais como por exemplo psicotrópicos, estupefacientes e hemoderivados.

Neste setor tive a oportunidade de observar a validação de prescrições médicas de doentes internados. Observei também o pedido de medicação em falta no “Portal Interno”, que é uma ferramenta que permite a comunicação entre os Serviços clínicos e os Serviços Farmacêuticos. Foi possível observar e realizar sob supervisão de um farmacêutico a validação de requisições de estupefacientes, bem como a sua separação e posterior débito dos mesmos no respetivo centro de custo do sistema informático, o Gestão Hospitalar de Armazém e Farmácia (GHAF).

Para além disto, neste setor tive a oportunidade de auxiliar os farmacêuticos na validação de prescrições, tendo realizado pesquisas rápidas para confirmação de posologias, indicações terapêuticas, entre outros. (Atividade 2)

5.5. Unidade de Farmácia de Ambulatório

A Unidade de Farmácia de Ambulatório (UFA) é responsável pela dispensa de medicamentos e produtos farmacêuticos a utentes em regime de ambulatório, assegurando uma validação e monitorização da prescrição aquando da dispensa.

No decorrer da minha passagem pela UFA tive a oportunidade de fazer dispensa de medicamentos a doentes, sob supervisão, o que me permitiu perceber e aprender como se valida uma prescrição médica e quais os principais aspetos a ter em atenção neste momento, e também perceber o modo de funcionamento do programa informático utilizado, o GHAF.

Observei ainda a dispensa de medicamentos para o hospital de dia, bem como o envio de medicação para o domicílio dos doentes.

A passagem pela UFA permitiu-me verificar que os fármacos maioritariamente dispensados são fármacos adjuvantes nos ciclos de quimioterapia, como é o caso da dexametasona e do ondansetron, fármacos utilizados na terapia hormonal do cancro da mama, fármacos imunossuppressores, como o micofenolato mofetil, fármacos antiretrovíricos, entre outros fármacos para doenças crónicas renais e hepáticas.

5.6. Unidade de Farmácia Oncológica

A Unidade de Farmácia Oncológica (UFO) é responsável pela preparação de medicamentos para ciclos de quimioterapia, sendo também responsável por dar resposta às solicitações do Hospital de Dia Polivalente. Deste modo, para além da dispensa de fármacos neoplásicos, a UFO é também responsável pela dispensa de fármacos para tratamento de outras doenças como a Esclerose Múltipla, Artrite Reumatóide, Lúpus e Doença de Gaucher e dispensa de imunoglobulinas.

Na passagem pela UFO, tive a oportunidade de observar a validação de prescrições médicas de ciclos de quimioterapia. Coadjuvei na pesquisa de informação para a preparação de alguns fármacos, como por exemplo o carbazitaxel (fármaco usado no cancro da próstata), recorrendo ao folheto informativo ou ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) do mesmo para saber qual o tempo de perfusão, volume e solvente de diluição, água ou solução de glucose, tendo em conta a compatibilidade, estabilidade do fármaco ou até mesmo as características do doente.

Auxiliei também na preparação dos tabuleiros para a manipulação dos citotóxicos e na posterior verificação e libertação das preparações para serem administradas aos doentes.

Tive também a oportunidade de realizar pesquisa para atender a um pedido médico de preparação de uma formulação de um colírio de 5-fluorouracilo a 1%, bem como pesquisar a estabilidade da mesma. (Atividade 3)

No decorrer do estágio nos SF realizei, juntamente com as colegas da faculdade que estagiaram também no CHU Porto, o estudo e a execução de uma apresentação PowerPoint referente a um caso clínico. O caso clínico que nos foi atribuído era alusivo a uma situação de cancro da mama triplo negativo, e pesquisa sobre um novo fármaco que poderá ser usado nestes casos, o *sacituzumab govitecan*. (Atividade 4)

6. Atividades desenvolvidas

6.1. Desenvolvimento de uma formulação de levotiroxina 0,5% para neonatos

Segundo o INFARMED, os medicamentos manipulados definem-se como sendo “medicamentos preparados segundo fórmulas magistrais ou preparados oficinais e cuja sua preparação compete às farmácias ou serviços farmacêuticos hospitalares, sob a direta responsabilidade do farmacêutico”.^{24,25}

A preparação de medicamentos manipulados surge da necessidade de adaptar uma determinada terapêutica medicamentosa, nos casos em que não exista no mercado a forma farmacêutica pretendida ou a dose indicada para a terapêutica. A manipulação de medicamentos tem como objetivo adaptar os fármacos ao doente, possibilitando uma personalização, e permitindo assim, uma melhor adesão à terapêutica.

A maioria destas formulações são destinadas ao uso pediátrico, uma vez que são insuficientes ou até mesmo inexistentes as formulações adaptadas a este grupo, tanto a nível de dosagem como a nível de forma farmacêutica.

O farmacêutico hospitalar possui um papel importante no desenvolvimento deste tipo de formulações, visto que sempre que é feita uma ordem de preparação de uma nova formulação, este tem a responsabilidade de realizar toda a pesquisa bibliográfica necessária, para que posteriormente o novo manipulado seja produzido.

No âmbito do estágio em farmácia hospitalar e aquando da passagem pelo setor da Farmacotecnia, mais concretamente pela área dos Medicamentos Não Estéreis, foi proposto o desenvolvimento de uma formulação de levotiroxina 0,5% para neonatos. A levotiroxina é uma das substâncias para a qual está proibida a utilização em manipulados, exceto nos casos em que estes são realizados em farmácia hospitalar e quando se destinam à população pediátrica.²⁶

Para o desenvolvimento da formulação, inicialmente foi necessário conhecer as características de solubilidade da levotiroxina, de modo a perceber qual seria a forma farmacêutica final desta preparação, se estaríamos perante uma solução ou uma suspensão. Esta informação foi obtida através de uma pesquisa no PubChem e no DrugBank, a qual permitiu concluir que a levotiroxina é pouco solúvel em água, pelo que a forma farmacêutica final seria então uma suspensão.^{27,28}

Para além da solubilidade, foi também necessário perceber qual o pH que permitia a máxima estabilidade da levotiroxina. Com o recurso a artigos pesquisados no PubMed referente à estabilidade da substância ativa (SA), verificou-se que esta possui estabilidade máxima a pH 8.^{29,30}

Após recolhidas as informações relativas à substância ativa, foi necessário averiguar quais os excipientes necessários para obter uma suspensão. Foi realizada uma pesquisa recorrendo ao *Handbook of Pharmaceutical Excipients* e ao *Boletín Farmacotecnia- Fórmulas Orales Líquidas*, com o objetivo de perceber quais os excipientes a utilizar, tendo em conta: o tipo de excipientes necessários numa suspensão, as quantidades a utilizar, a compatibilidade entre eles e quais destes excipientes poderiam ser utilizados em preparações para neonatos.^{31,32} No que diz respeito ao último ponto, foi consultado um artigo onde era referido que as formulações para neonatos devem ser o mais simples possíveis não devendo conter conservantes, edulcorantes e corantes.³³ Para além disso, nesse artigo também era referido que um dos veículos líquidos adequados a este grupo, era o gel de metilcelulose 1% sem conservantes.³³

Posteriormente, foi proposto um método de preparação para o desenvolvimento da formulação, e também parâmetros para o controlo da qualidade do mesmo. O método de preparação, foi desenvolvido tendo por base os procedimentos descritos no Formulário Galénico Português (FGP), tanto para o desenvolvimento de um gel de metilcelulose a 1% (veículo da suspensão), como para a preparação da forma farmacêutica final.³⁴ No que diz respeito aos parâmetros de controlo e da recomendação do prazo de utilização da formulação, ambas as informações foram obtidas recorrendo ao *Boletín Farmacotecnia - Fórmulas Orales Líquidas*.³² **(Anexo 5)**

Através do desenvolvimento desta atividade, foi possível acompanhar todo o processo de desenvolvimento de medicamentos manipulados, desde a pesquisa bibliográfica para obter as informações necessárias para a elaboração da formulação, como a caracterização da substância ativa, escolha da forma farmacêutica e dos excipientes compatíveis e posterior elaboração do método de preparação e parâmetros de controlo. O farmacêutico tem um papel relevante em todo o processo, dada a complexidade teórica e prática que é necessária para o desenvolvimento deste tipo de formulações.

6.2. Validação de prescrições

Uma das tarefas do farmacêutico hospitalar, passa pela validação da medicação do doente tanto em regime de internamento bem como em regime de ambulatório. Esta tarefa tem como principal função verificar possíveis interações medicamentosas, duplicações de terapêutica ou posologias desajustadas, a fim de evitar problemas relacionados com o uso do medicamento (PRM) ou resultados negativos associados ao seu uso.

Existem diversos pontos relevantes que um farmacêutico deve ter em atenção para validar corretamente uma prescrição. O farmacêutico deve ter em atenção a indicação terapêutica do medicamento prescrito e verificar se está indicado para as patologias do doente, deve verificar se se encontra prescrito na dosagem correta para a patologia em questão, verificar a existência de interações medicamentosas e, por fim, ter em atenção se o doente possui alguma patologia renal ou hepática que possa influenciar o metabolismo e concentração do fármaco, sendo necessária a verificação de necessidade de ajuste de dose nestas situações.

Aquando da passagem pela Distribuição Individual Diária em Dose Unitária (DIDDU), foi possível observar e perceber o importante papel que o farmacêutico desempenha no uso racional do medicamento. Ao longo do estágio na DIDDU foram realizadas algumas pesquisas que tinham como principal objetivo ajudar o farmacêutico no processo de validação quando este suspeitava de alguma inconformidade na prescrição. Estas pesquisas tinham por base o esclarecimento de posologias, indicações terapêuticas, vias de administração, formas farmacêuticas, entre outros aspetos importantes.

Uma das pesquisas realizadas neste setor estava relacionada com a posologia da cetamina, fármaco utilizado para induzir e manter a anestesia.³⁵ Neste caso, uma das farmacêuticas do setor, perante a prescrição de 20 mg de cetamina, achou que esta era uma dose muito baixa para a finalidade que normalmente a cetamina é utilizada.

Após pesquisa no RCM, apercebemo-nos que esta era realmente uma dose muito baixa para as indicações descritas.³⁵ No entanto após pesquisa em artigos científicos e posterior consulta do “Palliative Care Formulary”, percebemos que esta poderia ser uma dose utilizada em cuidados paliativos para controlo da dor, o que poderia ser aplicável tendo em conta o doente em questão possuía um cancro da laringe em estado já avançado.^{36,37}

Outra das pesquisas realizadas surgiu aquando do aparecimento de uma prescrição de 2g de ceftriaxona por um período 4 semanas. Perante esta prescrição a questão que surgiu foi para que patologia estaria indicado o fármaco tendo em conta a posologia e o tempo de terapêutica, e se deste modo a prescrição estaria correta. Para a resolução desta questão foi necessário recorrer ao UpToDate e RCM, que permitiu concluir que nestas condições de posologia e período de tratamento a ceftriaxona está indicada para o tratamento de endocardite por *Streptococcus*, que se veio a concluir que era o caso do paciente em questão.^{38,39}

Com estas pesquisas tive a oportunidade de auxiliar e perceber o papel importante do farmacêutico na validação da terapêutica de um doente, bem como a identificação de alguns problemas relacionados com o medicamento evitando deste modo problemas associados ao seu uso.

6.3. Desenvolvimento de um colírio de 5-fluorouracilo a 1%

Aquando da passagem na Unidade de Farmácia Oncológica (UFO), tive a oportunidade de auxiliar na pesquisa de uma formulação de um colírio de 5-fluorouracilo (5-FU) a 1%. Esta atividade surgiu no seguimento de um pedido médico para preparação desta formulação para um paciente com um carcinoma ocular. Neste pedido era explicado a finalidade e eficácia da preparação, com referência a fontes bibliográficas, e o porquê de esta ser necessária uma vez que não é uma preparação realizada ainda no CHUPorto para tratamento do carcinoma ocular.

Perante esta questão, e uma vez que esta não é uma preparação que se realiza habitualmente na UFO, o farmacêutico tem o papel de verificar se esta formulação é viável de ser preparada, obtendo informações relativamente à estabilidade da substância ativa, prazo de validade e condições de armazenamento da formulação final.

Para a realização desta tarefa, consultei o livro *“Preparación de Medicamentos Y Formulación Magistral para Oftalmología”*.⁴⁰ Neste livro estava presente o modo de preparação desta formulação, e também era referenciada a estabilidade da substância ativa.

O colírio de 5-FU a 1% é um colírio que tem de ser preparado com soro fisiológico, sem a adição de conservantes. Após a sua preparação o 5-FU possui uma estabilidade de apenas 28 dias, devendo ser conservado à temperatura ambiente e após a primeira utilização é aconselhado a ser usado num período máximo de 7 dias.⁴⁰

Visto que esta é uma substância citotóxica, o doente deve ser alertado para a utilização das mesmas técnicas e precauções que são recomendadas na utilização de outros fármacos citostáticos e citotóxicos. Deve ser aconselhado fazer a lavagem das mãos antes e após a aplicação do colírio, não tocar com a ponta do frasco no olho e proceder a limpeza com uma gaze caso haja colírio que entre em contacto a pele.⁴¹

Relativamente à embalagem a ser utilizada nesta situação, e uma vez que a solução necessita ser armazenada ao abrigo da luz, a melhor opção seria um recipiente conta gotas em vidro pois este tipo de recipiente ao apresentar vidro escuro oferece uma maior proteção à luz.⁴⁰

De notar que este recipiente teria de ser esterilizado previamente a fim de manter as condições de assepsia que se pretende nos casos dos colírios.

A realização desta atividade permitiu-me acompanhar e auxiliar o processo de pesquisa de um farmacêutico hospitalar que trabalha na unidade oncológica, bem como perceber a importância do farmacêutico na produção de novas fórmulas farmacêuticas para estes casos. Para além disso permitiu-me também ter uma visão da entreaajuda entre o médico e o farmacêutico, uma vez que partiu do médico a pesquisa da existência desta alternativa terapêutica e posterior pedido de desenvolvimento do colírio, mas coube ao farmacêutico o trabalho de pesquisa para que este pudesse ser desenvolvido, bem como a sua posterior produção.

6.4. Resolução de um caso clínico

No final do estágio nos serviços farmacêuticos do CHUPorto foi-nos atribuído, a mim e às minhas colegas de estágio, um caso clínico para resolução e posterior apresentação aos farmacêuticos dos SF.

O caso clínico atribuído era referente a uma utente que possuía um cancro da mama triplo negativo, e que após várias terapias implementadas o cancro ainda não se encontrava extinto. O principal objetivo consistiu na pesquisa referente a um novo fármaco, o *sacituzumab govitecan*, que o CHUPorto estava a ponderar introduzir no esquema posológico desta utente.

Para a resolução deste caso clínico, iniciamos a nossa pesquisa pela interpretação do mesmo, tentando perceber quais as características da doente, as características do seu cancro e quais os tratamentos que esta já tinha realizado. Posteriormente a nossa pesquisa consistiu em entender o modo de atuação do fármaco, bem como perceber quais as informações necessárias a reter relativamente ao modo de preparação deste fármaco, à sua estabilidade, validade, entre outros aspetos importantes do ponto de vista farmacêutico.

Existem alguns tipos de tumores que podem ser estimulados pela presença de hormonas, nomeadamente o estrogénio e a progesterona que promovem o seu crescimento. Deste modo, é importante compreender se o tumor é positivo ou negativo para a presença dos recetores de estrogénio (RE) e dos recetores de progesterona (RPg), uma vez que existem fármacos que podem atuar a este nível reduzindo o fornecimento de hormonas e consequentemente impedindo o crescimento do tumor. Para além da presença destes recetores, no caso do cancro da mama, este pode também apresentar recetores do fator de crescimento epidermal 2 (HER2), um possível alvo para a terapêutica, impedindo o crescimento tumoral.⁴²

O cancro da mama triplo negativo caracteriza-se por ser um cancro onde não estão presentes os RE, os RPg e os recetores HER2, sendo por isso escassas as opções terapêuticas para o tratamento deste cancro. A acrescentar à escassez de tratamento, o cancro da mama triplo negativo é um cancro com elevada capacidade de invasão, alto potencial metastático, possui uma maior propensão para recidivas, sendo por isso um cancro com um mau prognóstico.⁴³ Torna-se por isso importante a procura de novas opções terapêuticas que permitam tratar este tipo de cancro.

O *sacituzumab govitecan* é um fármaco que, quando utilizado em monoterapia, está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro da mama triplo negativo irressecável ou metastático que receberam duas ou mais terapêuticas sistémicas anteriores, sendo uma delas para doença avançada. Deste modo, este fármaco seria uma opção farmacológica para o tratamento do cancro da mama na doente em questão.⁴⁴

Este medicamento é um conjugado anticorpo-fármaco, constituído pelo anticorpo monoclonal humanizado sacituzumab e por uma pequena molécula citotóxica o SN-38. O anticorpo irá reconhecer o Trop-2, uma glicoproteína transmembranar expressa em vários cancros e que por

estar envolvido em diferentes vias de sinalização contribui para o crescimento das células tumorais. A molécula citotóxica exerce o seu efeito ao inibir a topoisomerase I.⁴⁴ O modo de atuação deste fármaco prende-se pela ligação específica do sacituzumab ao Trop-2 e posterior internalização do conjugado na célula tumoral. Após entrada na célula tumoral ocorre uma clivagem do conjugado com libertação do fármaco citotóxico (SN-38) que irá interagir com a topoisomerase I impedindo a re-ligação das cadeias simples de DNA, provocando dano no mesmo e consequentemente apoptose e morte das células tumorais.^{44,45}

Este fármaco apresenta-se na forma de pó para concentrado para solução de perfusão, sendo necessário a reconstituição do medicamento e posterior diluição do mesmo. Relativamente à validade do fármaco, este possui validade de 3 anos se o frasco para injetáveis não tiver sido aberto, no entanto, após reconstituição a solução deve ser imediatamente utilizada para realizar a diluição. Preparada a solução para perfusão, se não utilizada imediatamente, esta pode ser conservada no frigorífico (2-8 °C) até 4 horas, devendo estar sempre protegida da luz.⁴⁴

A interpretação deste caso clínico e pesquisa sobre o fármaco *sacituzumab govitecan* permitiu-me adquirir mais conhecimentos relativamente ao cancro da mama triplo negativo, adquirir conhecimentos relativos a um novo fármaco, bem como perceber o importante papel do farmacêutico na pesquisa de informação relativa a um novo medicamento e posterior implementação do mesmo no esquema posológico do doente.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Fármacos antidiabéticos em vertentes distintas

A Diabetes Mellitus (DM) é uma patologia do foro metabólico crónica, incurável, caracterizada por uma alteração na secreção da insulina, resistência à mesma ou ambos, provocando deste modo, um aumento dos níveis de glucose sanguíneos, que é designado por hiperglicemia.⁴⁶ A longo prazo, esta patologia possui um impacto significativo a diferentes níveis, podendo levar a complicações particulares como nefropatia, retinopatia diabética, entre outros.⁴⁷

É uma enfermidade onde está presente uma elevada morbilidade e mortalidade dos indivíduos que a possuem, tendo um elevado impacto económico não só no que diz respeito ao acompanhamento e tratamento do doente diabético, mas também nos casos de hospitalização por descompensação da patologia.⁴⁸

Nos últimos 20 anos, o número de pessoas diagnosticadas com diabetes a nível mundial duplicou e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), estima-se que 422 milhões de pessoas no mundo possuem DM.^{46,49} Em Portugal, dados referentes ao ano de 2018, apontam que 13,6% da população compreendida entre os 20 e os 79 anos possuem diabetes, o que corresponde a mais de um milhão de portugueses.⁴⁸

Segundo a Direção Geral de Saúde, a diabetes pode ser classificada segundo quatro tipos clínicos, distintos etiologicamente:

- a) Diabetes tipo 1;
- b) Diabetes tipo 2;
- c) Diabetes gestacional;
- d) Outros tipos específicos de diabetes.⁵⁰

Para entender a fisiopatologia da diabetes é necessário perceber como funciona o metabolismo da glucose e os mecanismos de regulação da mesma. O pâncreas endócrino é constituído pelas ilhotas de Langerhans, que apresentam na sua constituição 5 tipos de células produtoras de hormonas, sendo as principais hormonas responsáveis pela homeostasia da glucose, a insulina e o glucagon.⁵¹

A homeostasia da glucose é mantida através do equilíbrio entre a insulina e o glucagon, isto porque quando os níveis de glucose se encontram baixos, o glucagon é libertado pelas células α pancreáticas para promover a glicogenólise hepática. No entanto, quando os níveis de glucose se encontram elevados, como acontece após uma refeição, há uma estimulação da síntese de insulina pelas células β pancreáticas que irá promover a captação de glucose para o interior das células diminuindo a sua concentração na corrente sanguínea.⁵¹

A diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ocorre quando a secreção ou a ação da insulina se encontram alteradas, provocando um aumento da glucose sanguínea.⁴⁷ Neste tipo de diabetes, existe uma forte componente hereditária para o aparecimento da mesma, no entanto pode ser prevenida

através do controlo de fatores de risco modificáveis, como é o caso da obesidade e do sedentarismo.⁵²

Segundo o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, com dados referentes ao ano de 2016, 2017 e 2018, a DM está diretamente relacionada com o envelhecimento populacional, bem como com o Índice de Massa Corporal (IMC). Estima-se que as pessoas obesas, com IMC superior a 30 kg/m², possuem uma probabilidade de desenvolver diabetes quatro vezes superior a pessoas com IMC normal.⁴⁸

7. Análogos do *glucagon-like peptide 1* como opção terapêutica no tratamento da obesidade

7.1. Introdução

A obesidade é uma patologia crónica, complexa e multifatorial, com elevado impacto na qualidade de vida, na morbilidade e na mortalidade.⁵³

Segundo a OMS a obesidade é definida como uma doença onde a acumulação anormal e excessiva de gordura corporal pode apresentar riscos para a saúde. É definida quantitativamente através dos valores do IMC, onde o sobrepeso é determinado por um IMC superior a 25 kg/m² e a obesidade por um IMC superior a 30 kg/m².⁵⁴ A população infantil e adulta com sobrepeso e obesa continua a aumentar, o que levou a OMS a considerar a obesidade como uma doença crónica e a epidemia do século XXI.⁵⁴

Relativamente a Portugal, dados recolhidos entre 2015-2016 com o Inquérito Alimentar Nacional e de Atividade Física (IAN-AF), apontam que aproximadamente 6 em cada 10 portugueses são obesos ou pré-obesos sendo a prevalência de obesidade generalizada de 22,3% e a prevalência de pré-obesidade de 34,8%. É uma patologia com prevalência superior nas mulheres (24,3% vs 20,1%) e na população idosa. (39% vs 22%).⁵⁵

A obesidade é um fator de risco para desenvolvimento de diversas doenças incluindo doenças cardiovasculares como a hipertensão, a DM2 ou a dislipidemia. As comorbidades associadas à obesidade aumentam não só a mortalidade associada a esta patologia, como também os custos em saúde, tornando urgente uma intervenção no controlo de peso dos pacientes que a possuem.^{56,57}

O tratamento da obesidade tem como objetivo a prevenção ou reversão das complicações melhorando a qualidade de vida das pessoas. O controlo do excesso de peso tem como base uma mudança no estilo de vida, associando medidas dietéticas equilibradas a uma prática de exercício físico. A redução da ingestão calórica, e atividade física aeróbica (30-60 minutos) podem promover uma redução do peso e gordura, bem como uma melhoria nos parâmetros cardiometabólicos.⁵⁷

O tratamento farmacológico deve ser considerado apenas quando a perda de peso desejável não é conseguida com as alterações do estilo de vida. Ao longo dos anos, vários medicamentos

para promoção de perda peso foram introduzidos no mercado, no entanto poucos permanecem devido aos efeitos colaterais que se observaram, como por exemplo a cardiotoxicidade e distúrbios psiquiátricos.^{57,58}

Atualmente, em Portugal, encontram-se autorizadas apenas quatro opções terapêuticas para tratamento da obesidade e incluem: o orlistato, liraglutido, associação de bupropiom e naltrexona, e mais recentemente o semaglutido.^{53,57}

Este projeto incidirá sobre os dois medicamentos mais recentemente aprovados para o tratamento da obesidade, o liraglutido e o semaglutido, dois fármacos pertencentes à classe dos análogos do *glucagon-like peptide 1* que foram inicialmente aprovados para o tratamento da DM2 e mais recentemente foi aprovada a sua utilização para promover a perda de peso em adultos obesos (IMC superior a 30 kg/m²) ou em adultos que possuam um IMC superior a 27 kg/m² e uma comorbilidade relacionada ao peso corporal.

O *glucagon-like peptide 1* (GLP-1) é uma incretina gastrointestinal produzida no intestino, aquando da ingestão de alimentos, que tem a capacidade suprir a libertação de glucagon e estimular a secreção de insulina através da sua ação nas células α e β pancreáticas respetivamente.⁵⁹ O GLP-1 promove também um atraso no esvaziamento gástrico, uma redução do apetite e um aumento da sensação de saciedade.⁶⁰ Apresenta como limitação o facto de sofrer uma rápida clivagem pela dipeptidil peptidase 4 (DPP4), sendo rapidamente inativado. É desta limitação que surgem os seus análogos que, devido a alterações na cadeia de aminoácidos, apresentam um maior tempo de semivida ao resistirem à degradação pela DPP4.^{59,61}

A hipótese de que o estado de hiperglicemia observado na DM2 ocorre devido a uma exagerada secreção de glucagon e uma reduzida secreção de insulina, permitiu perceber que os agonistas dos recetores GLP-1 poderiam ser uma estratégia terapêutica vantajosa no controlo da DM2.⁵⁹

7.2. Papel do *glucagon-like peptide 1*

O *glucagon-like peptide 1* é secretado pelas células L enteroendócrinas do intestino, promovendo o aumento da secreção de insulina de uma maneira dependente da glucose, e por neurónios pré-proglucagon localizados no cérebro, definindo o sistema GLP-1 periférico e central respetivamente.^{51,62,63}

A nível das células L, o GLP-1 é produzido através de um processo de pós-tradução do gene *pró-glucagon*, sendo a transcrição do gene promovida em resposta à ingestão de nutrientes como a glucose, fibras e ácidos gordos que estimulam a libertação do GLP-1.⁶⁴ Verificou-se que esta libertação é estimulada pela glucose oral, no entanto aquando da administração intravenosa de glucose, as concentrações de GLP-1 mantêm-se inalteradas.⁶⁴

O receptor GLP-1 é um recetor acoplado à proteína G que foi identificado em múltiplos tecidos localizados por todo o organismo, incluindo ilhotas pancreáticas, pulmão, trato gastrointestinal, coração e sistema nervoso central.^{60,64,65} Após a sua libertação, o GLP-1 pode atuar periféricamente afetando a motilidade intestinal, inibindo a secreção gástrica e retardando o esvaziamento gástrico, pode atuar a nível do sistema nervoso central (SNC) promovendo saciedade, perda de apetite e consequentemente redução do peso corporal ou então atuar a nível pancreático promovendo a secreção de insulina, inibindo a secreção de glucagon e induzindo a expansão da massa das células β pancreáticas (**Figura 1**).^{60,64,65}

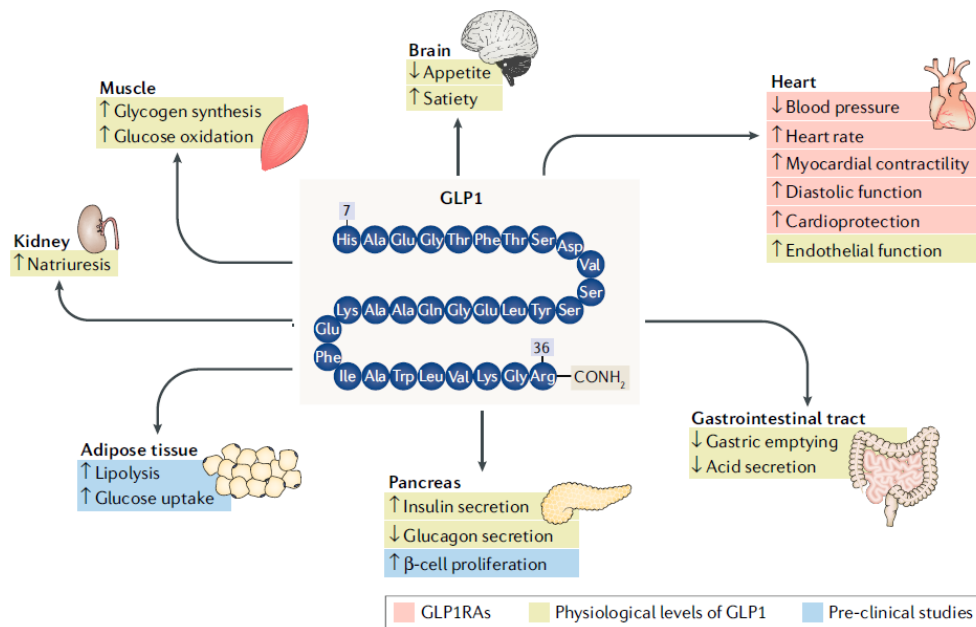


Figura 1- Efeitos do GLP-1 e dos seus análogos nos vários tecidos.⁶⁷

7.2.1. Efeito do GLP-1 a nível pancreático

O GLP-1 desempenha várias funções a nível pancreático. O seu recetor é expresso nas células β pancreáticas, promovendo uma rápida estimulação da secreção de insulina perante elevadas concentrações de glucose, como se observa no estado pós-prandial.^{60,66}

Além disso, o GLP-1 parece inibir a morte, induzir a proliferação, e promover a expansão das células β pancreáticas em modelos experimentais, desempenhando funções importantes do ponto de vista clínico no tratamento da diabetes.^{60,64}

7.2.2. Efeito do GLP-1 na periferia

Para além dos efeitos observados a nível pancreático, o GLP-1 exerce também uma ampla gama de efeitos extra-pancreáticos.

A nível do sistema gastrointestinal, o GLP-1 desempenha um papel inibitório no esvaziamento gástrico e interfere com a motilidade intestinal.⁶⁴ Ao atuar no músculo liso gástrico, o GLP-1

promove uma diminuição da motilidade gástrica e inibe também a secreção ácida pós-prandial.^{64,65}

A presença de nutrientes no intestino delgado, lúmen e íleo, que são ricos em células L, induz uma liberação de GLP-1 que irá retardar o esvaziamento e consequentemente adiar a absorção de nutrientes no intestino. Esta motilidade reduzida, parece ser vantajosa pois promove oscilações menores dos níveis de glucose pós-prandial e consequentemente diminui a necessidade de uma resposta rápida e exacerbada de insulina.^{64,67}

Além dos efeitos observados a nível gastrointestinal, o GLP-1 parece melhorar a sensibilidade à insulina ao promover uma captação de glucose pelo músculo esquelético e tecido adiposo.⁶⁴

7.2.3. Efeito da GLP-1 no Sistema Nervoso Central

O GLP-1 possui efeitos a nível do comportamento alimentar. Apesar desses efeitos poderem ser explicados, em parte, pelo seu impacto a nível da motilidade gastrointestinal, o GLP-1 parece ter efeitos diretos nos centros reguladores da fome a nível do hipotálamo.⁶⁴ O GLP-1 promove saciedade e diminui o apetite através da ativação de recetores GLP-1 presentes no hipotálamo, o que diminui a ingestão calórica induzindo assim uma perda de peso corporal.^{64,67}

7.2.4. Efeito do GLP-1 no Sistema Cardiovascular

O recetor GLP-1 é altamente expresso fora do pâncreas, tendo sido identificado no sistema cardiovascular, dentro dos vasos sanguíneos, células do musculo liso vascular, células endoteliais e também no coração.⁶⁸

A utilização de agonistas do recetor GLP-1 (GLP-1Ras) demonstrou que estes reduzem o risco de eventos cardiovasculares, ao promoverem uma diminuição da pressão arterial, reduzirem a inflamação e melhorarem a função microvascular.^{65,69}

A ativação dos recetores GLP-1 com os análogos GLP-1 demonstrou que estes são capazes de promover um aumento da frequência cardíaca e reduzir a pressão arterial. Este potencial efeito benéfico do GLP-1 no coração tem atraído muita atenção.^{67,70}

7.2.5. Efeito GLP-1 a nível renal

O recetor GLP-1 também se encontra presente no rim. Em níveis fisiológicos, o GLP-1 aumenta a natriurese, ao inibir a reabsorção do sódio por interferência com o transportador Na^+/H^+ presente nos túbulos proximais. Este efeito pode explicar a diminuição da pressão arterial observada na terapia com estes fármacos.^{67,71}

Estudos realizados em roedores indicaram que o GLP-1 parece ter um efeito protetor renal independente de fatores de risco como níveis de glucose, peso corporal e pressão arterial.⁶⁷

7.3. Agonistas do recetor GLP-1

Atualmente em Portugal, os análogos GLP-1 que se encontram comercializados são o exenatido (Bydureon), o dulaglutido (Trulicity), o liraglutido (Saxenda e Victoza) e o semaglutido (Ozempic), e encontram-se descritos na **Tabela 3**.⁷²⁻⁷⁵

Tabela 3- Análogos GLP-1 comercializados em Portugal para o tratamento da DM2 ⁷²⁻⁷⁵

Nome Comercial	Substância Ativa	Forma Farmacêutica	Dosagem	Administração
Bydureon	Exenatido	Pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada.	2 mg/0,85mL	Semanalmente
Victoza	Liraglutido	Solução injetável em caneta pré-cheia	0,6mg/0.1mL	Diariamente
Trulicity	Dulaglutido	Solução injetável em caneta pré-cheia	0,75mg/0,5mL 1,5mg/0,5mL	Semanalmente
Ozempic	Semaglutido	Solução injetável em caneta pré-cheia	0,25mg/0,19mL 0,5mg/0,37mL 1mg/0,74mL	Semanalmente

7.3.1. Desenvolvimento e diferenças estruturais dos análogos GLP-1

Com a descoberta do importante papel que GLP-1 no controlo glicémico, vários agonistas deste recetor foram desenvolvidos com o intuito de ultrapassar a rápida metabolização da substância endógena.⁷⁶

Desde a sua descoberta, o GLP-1 atraiu uma significativa atenção devido às suas propriedades antidiabéticas ao potencializar a secreção de insulina e diminuir a secreção de glucagon. Ao contrário de outros fármacos antidiabéticos, o GLP-1 possui um baixo risco de hipoglicemia, devido ao seu efeito insulínico autolimitado dependente da glucose, onde a estimulação de libertação de insulina e inibição do glucagon desaparece quando os níveis de glucose são reduzidos.^{59,77}

Apesar de todas as vantagens, esta molécula apresenta como maior entrave na sua utilização a sua baixa estabilidade in vivo. O GLP-1 possui um tempo de semivida aproximadamente de 2-3 minutos, sendo inativado pela enzima DPP4, o que torna necessário a sua administração contínua para manutenção do seu efeito insulínico.⁷⁶

A sua rápida inativação pela DPP4, associada a uma rápida *clearance* renal dos peptídeos de pequenas dimensões, como é exemplo o GLP-1, impulsionou o desenvolvimento de análogos de ação mais longa com maior estabilidade e resistência à DPP4.⁷⁸

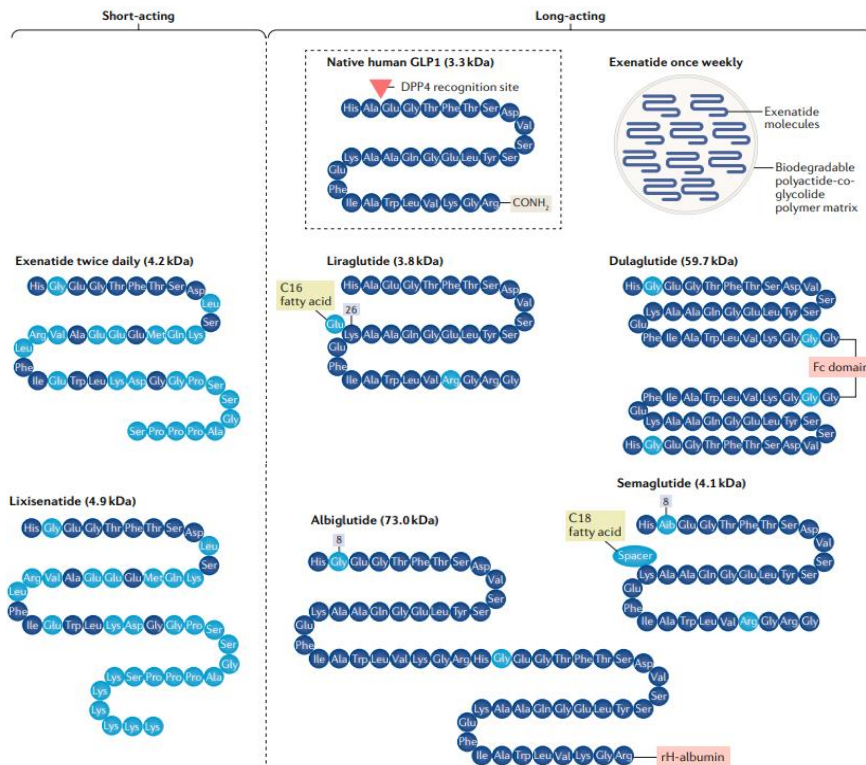


Figura 2- Estrutura dos diferentes análogos GLP-1.⁶⁷

Os agonistas do recetor GLP-1 (GLP-1RAs) foram desenvolvidos tendo por base duas moléculas, o peptídeo natural exendina-4 e o GLP-1 humano.^{67,79} A exendina-4 foi originalmente isolada da saliva do lagarto *Heloderma suspectum* e, apesar de possuir apenas 53% de homologia com o GLP-1 nativo, esta é capaz de ativar o recetor GLP-1 (GLP-1R) com a mesma potência que o GLP-1 humano, apresentando como vantagem ser resistente à degradação pela DPP4 devido à presença de uma glicina em vez de uma alanina no local de clivagem.⁶⁷ Relativamente à molécula GLP-1 humano, a estratégia prendeu-se pela alteração da sequência de aminoácidos a fim de evitar a rápida inativação.⁶⁷

Os GLP-1RAs são classificados como compostos de ação curta ou ação longa, tendo por base as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas.^{67,76,79} Os compostos de ação curta, como o exenatido e o lixisenatido são compostos que apresentam resistência à DPP4, no entanto, estão sujeitos à eliminação renal, o que lhes confere um tempo de semivida de 2-4 horas e consequentemente uma administração diária (uma vez ao dia para o lixisenatido e duas vezes ao dia para o exenatido), o que proporciona uma ativação intermitente do GLP-1R devido a flutuações de concentrações ao longo do dia.^{67,79}

Os GLP-1Ras de ação prolongada possuem um tempo de semivida > 12 horas, no caso do liraglutido, com administração diária, ou tempos de semivida até 14 dias, como o dulaglutido e semaglutido, o que lhes permite uma administração semanal.⁸⁰ No caso dos GLP-1RAs de

ação prolongada, estes são modificados recorrendo a diferentes técnicas, com o intuito de ultrapassar a limitação dos de ação curta, ou seja, a eliminação renal.^{67,76,79}

O exenatido e a lixisenatido são baseados no peptídeo exendina-4, sendo o exenatido a forma sintética recombinante da exendina-4 e o lixisenatido uma molécula de exendina-4 prolongada com seis resíduos de lisina (**Figura 2**).⁵⁹

O liraglutido e o semaglutido são verdadeiros análogos do GLP-1, o que significa que foram modificados a partir da estrutura do GLP-1 humano. Assim, ambos possuem a estrutura molecular do GLP-1, modificada com a adição de uma cadeia de ácidos gordos, resultando numa absorção retardada no local da injeção, uma forte ligação à albumina e por isso uma duração mais prolongada.⁵⁹ O semaglutido possui um tempo de semivida superior ao liraglutido por possuir um acoplamento à albumina mais forte do que o liraglutido (**Figura 2**).⁸⁰

No caso do dulaglutido e do albiglutido, estes são análogos que possuem duas moléculas de GLP-1 que, no caso do dulaglutido, foram fundidas a fragmentos Fc de imunoglobulinas (**Figura 2**).⁵⁹

As propriedades farmacodinâmicas dos compostos de ação curta e de ação longa, permitem diferenciar o impacto destes fármacos no controlo glicémico. GLP-1RAs de ação curta atua principalmente na diminuição dos níveis de glucose pós-prandial ao retardarem o esvaziamento gástrico e promoverem a secreção de insulina. Já os GLP-1RAs de ação prolongada possuem um efeito mais marcado na redução dos níveis de glucose em jejum, ao estimularem a secreção de insulina e inibirem a secreção de glucagon por um longo período de tempo.^{79,80}

Todos os agonistas do recetor GLP-1 são administrados por via subcutânea, diferindo na estrutura e tamanho molecular, sendo o dulaglutido e o albiglutido os de maior tamanho.⁵⁹

7.4. Indicações aprovadas

Os análogos da GLP-1 encontram-se aprovados para o tratamento da DM2. Atualmente, as recomendações sugerem a utilização de agonistas do recetor GLP-1 no tratamento de pacientes com DM2 que não se encontram adequadamente controlados com metformina e são uma opção preferencial nos pacientes que possuem doenças cardiovasculares estabelecidas, independentemente do seu nível de hemoglobina glicada (HbA_{1C}).⁸¹

O liraglutido 3,0 mg foi o primeiro análogo do GLP-1 aprovado para o controlo do peso corporal tendo sido aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) e pela Agência Europeia do Medicamento (EMA).^{82,83} Sob a denominação comercial “Saxenda”, o liraglutido, é comercializado para controlo de peso, associado a um aumento da atividade física e redução de ingestão calórica, em adultos obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ou com $\text{IMC} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ na presença de uma ou mais comorbidades relacionadas com o peso (hipertensão, dislipidemia, apneia do sono, entre outros).⁸⁴

O semaglutido 2,4 mg foi recentemente aprovado para o controlo do peso corporal. Sob a designação comercial de “Wegovy” encontra-se autorizado para auxiliar as pessoas na perda de peso, estando indicado em adultos obesos ou com excesso de peso que possuam comorbidades associadas ao peso.^{85,86} Foi aprovado para o tratamento de adultos com sobrepeso ou obesidade, em junho de 2021 pela FDA e em janeiro de 2022 pela EMA, no entanto ainda não se encontra comercializado em Portugal.^{82,86,87}

7.5. Efeitos adversos

Os efeitos secundários observados mais frequentemente com os análogos GLP-1 incluem náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. Estes efeitos secundários são reportados no início do tratamento, sendo dependente da dose e apresentam um carácter passageiro.⁷²⁻⁷⁵

Além dos efeitos gastrointestinais, está descrito que os análogos GLP-1 aumentam o risco de pancreatite aguda, no entanto, ainda não existem evidências significativas que o comprovem, devendo mesmo assim os pacientes ser alertados para o aparecimento e persistência de fortes dores abdominais.⁸⁸

7.6. Eficácia dos diferentes análogos GLP-1 na perda de peso

A intervenção no estilo de vida (exercício físico e dieta) apresenta um grande pilar no controlo e redução do peso corporal, no entanto a sua manutenção a longo prazo é um grande desafio.⁸⁹

As guidelines sugerem a implementação de farmacoterapia adjuvante, particularmente nos casos de adultos com IMC superior a 30 kg/m² ou superior a 27 kg/m² com doenças coexistentes.^{89,90}

No entanto, existem poucos medicamentos disponíveis no mercado devido à sua eficácia e perfil de segurança.⁵⁸

7.6.1. Liraglutido

O SCALE *Obesity and Prediabetes* foi um estudo realizado com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia da administração diária de 3,0 mg de liraglutido, como adjuvante de uma dieta hipocalórica e aumento da atividade física, para controlo do peso em pessoas obesas e com sobrepeso. Este estudo incluiu adultos não diabéticos com um IMC superior a 30 kg/m² ou IMC superior a 27 kg/m² com dislipidemia ou hipertensão.⁹¹

Deste estudo foi concluído que a administração diária de 3,0 mg de liraglutido, em associação com modificações no estilo de vida, promovem uma perda de peso em adultos não diabéticos obesos ou com excesso de peso. Para além disso, foi também associado a uma redução nos fatores de risco cardiometabólicos, incluindo pressão arterial, perímetro abdominal e marcadores inflamatórios.⁹¹

7.6.2. Semaglutido

O estudo STEP 1, um estudo duplamente cego, onde foram incluídos adultos não diabéticos com índice de massa corporal superior a 30 kg/m² ou superior a 27 kg/m² e com uma comorbidade associada ao peso, por forma avaliar a redução do peso corporal com a administração semanal de 2,4 mg de semaglutido versus placebo, permitiu observar que os pacientes com sobrepeso ou obesos e que receberam 2,4mg de semaglutido semanalmente, associado a mudanças no estilo de vida, experienciaram uma redução sustentada e clinicamente relevante no seu peso corporal. Observou-se ainda que a perda de peso com semaglutido foi acompanhada por melhorias em relação aos fatores cardiometabólicos, incluindo redução do perímetro abdominal, pressão arterial, níveis de HbA_{1C} e lípidos.⁹²

O estudo STEP 6, realizado na população asiática, demonstrou que o tratamento com 2,4 mg de semaglutido administrado semanalmente em pacientes obesos diabéticos ou não diabéticos, promoveu uma redução significativa no peso corporal e uma redução da gordura visceral abdominal quando comparado com o placebo, demonstrando ser uma opção terapêutica promissora para o tratamento da obesidade.⁹³

7.6.3. Semaglutido versus Liraglutido

Um estudo realizado com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do semaglutido quando comparado com o liraglutido e um placebo na promoção de perda de peso, permitiu demonstrar que o semaglutido quando em combinação com atividade física e aconselhamento dietético, promove perda de peso superior.⁹⁴

Este estudo envolveu participantes adultos (≥ 18 anos) não diabéticos e com índice de massa corporal igual ou superior a 30kg/m². Estes participantes foram alocados aleatoriamente em diferentes grupos onde eram administradas diariamente diferentes doses de semaglutido (0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg ou 0,4 mg), liraglutido (3,0 mg) ou placebo.⁹⁴

Este estudo foi um dos primeiros realizados com o intuito de estudar a eficácia do semaglutido na perda de peso e permitiu concluir que o semaglutido 0,05-0,4 mg administrado diariamente, em combinação com dieta e exercício físico, promove uma perda de peso clinicamente relevante e dependente da dose, sendo esta perda superior à observada com a administração diária de 3,0 mg de liraglutido.⁹⁴ A perda de peso observada nas pessoas que receberam tratamento com semaglutido deveu-se à redução do aporte calórico, supressão do apetite e saciedade aumentada.⁹⁴

O estudo STEP 8 comparou de forma direta a administração semanal de 2,4 mg de semaglutido versus a administração diária de 3,0 mg de liraglutido no controlo e manutenção do peso em indivíduos não diabéticos com excesso de peso ou obesidade, com o intuito de avaliar as diferenças na eficácia e perfil de eventos adversos.⁹⁵

Neste estudo, foram incluídos indivíduos adultos (≥ 18 anos) com IMC igual ou superior a 30 kg/m² e que já tivessem realizado, sem sucesso, um ou mais esforços para perda de peso com

adaptação da dieta ou indivíduos com IMC igual ou superior a 27 kg/m² que possuísssem uma ou mais comorbilidades associadas ao excesso de peso (hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular, entre outros). Foram excluídos deste estudo indivíduos diabéticos ou que possuísssem uma HbA_{1C} igual ou superior a 6,5 %. ⁹⁵

Este estudo permitiu demonstrar que a perda de peso foi significativamente superior na população que recebia semaglutido quando comparado com a população que recebeu o liraglutido. Ambos os fármacos induzem a perda de peso por promoverem uma redução no aporte calórico, no entanto, esta redução versus placebo parece ser superior com o semaglutido (35%) do que com o liraglutido (aproximadamente 16%).⁹⁵

Observou-se também que o semaglutido parece estar associado a uma redução dos desejos alimentares, efeito que é menos evidente com o liraglutido, o que pode sugerir diferentes mecanismos de regulação do aporte energético. Deste modo, são necessárias mais pesquisas para averiguar se as diferenças estruturais destes fármacos afetam esses mecanismos, permitindo, por exemplo, que o semaglutido atinja uma gama maior de recetores GLP-1 neuronais.⁹⁵

Relativamente à frequência de efeitos adversos, estes foram maioritariamente gastrointestinais, e foram observados de forma semelhante com a administração de semaglutido e liraglutido, sendo esta informação consistente com ensaios realizados anteriormente.⁹⁵

Segundo uma revisão sistemática realizada com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia do liraglutido e do semaglutido em adultos com excesso de peso ou obesos sem diabetes, concluiu-se que todas as populações tratadas com liraglutido ou semaglutido experienciaram perda de peso, sendo esta dependente da dose. Na maioria dos estudos as doses utilizadas e que demonstraram uma perda de peso mais sustentada foram as doses diárias de 3,0 mg de liraglutido e doses semanais de 2,4 mg de semaglutido.⁸²

Podemos então concluir que ambos os fármacos promovem uma perda de peso clinicamente relevante em adultos com sobrepeso ou obesos, sendo esta perda de peso superior com o semaglutido.

7.6.4. Semaglutido versus Dulaglutido

O estudo SUSTAIN 7, comparou a eficácia e segurança do semaglutido e do dulaglutido em adultos com DM2 inadequadamente controlados e tratados com metformina. Foram administradas semanalmente, a diferentes grupos, doses de 0,5 mg e 1,0 mg de semaglutido e 0,75 mg e 1,5 mg de dulaglutido, tendo sido o endpoint primário a diminuição da HbA_{1C} e o desfecho secundário a alteração do peso corporal à semana 40.⁹⁶

Este estudo demonstrou a superioridade do semaglutido, nas diferentes doses, em comparação com o dulaglutido tanto na redução da HbA_{1C} como na redução do peso corporal à semana 40. Ambos os tratamentos possuíram perfis de segurança semelhantes, efeitos adversos

gastrointestinais e descontinuação do tratamento devido aos efeitos adversos na mesma proporção.⁹⁶

Atualmente, não existem estudos que comparem diretamente a eficácia de doses mais elevadas de semaglutido e de dulaglutido na diminuição da HbA_{1c} e o impacto destes fármacos na redução do peso corporal em pacientes com DM2.⁹⁷ No entanto, foi realizada uma comparação indireta a partir da análise de resultados obtidos nos estudos SUSTAIN 7, SUSTAIN FORTE e AWARD-11, com o objetivo de avaliar a eficácia do semaglutido (2,0 mg) versus dulaglutido (3,0 mg e 4,5 mg). O ensaio SUSTAIN FORTE relatou uma comparação entre o semaglutido (1,0 mg) versus (2,0 mg), o SUSTAIN 7 comparou a o semaglutido (1,0 mg) versus dulaglutido (1,5 mg) e o AWARD-11 comparou o dulaglutido (3,0 mg) versus (4,5 mg). Esta análise demonstrou que o semaglutido 2,0 mg foi significativamente mais eficaz do que o dulaglutido 3,0 mg e 4,5 mg tanto na redução da HbA_{1c} como na redução do peso corporal.⁹⁷

Para além desta comparação, esta análise também permitiu avaliar a eficácia do semaglutido 1,0 mg quando comparado com o dulaglutido 3,0 mg e 4,5 mg. Foram observadas reduções significativamente maiores na HbA_{1c} no tratamento com semaglutido 1,0 mg quando comparado com o dulaglutido 3,0 mg, tendo a redução sido semelhante no tratamento com semaglutido 1,0 mg e dulaglutido 4,5 mg. Relativamente à perda de peso, foram observadas reduções significativamente maiores para o semaglutido 1,0 mg versus ambas as doses de dulaglutido.⁹⁷

7.6.5. Liraglutido versus Dulaglutido

O estudo AWARD-6, comparou a segurança e eficácia da administração semanal de dulaglutido com a administração diária de liraglutido em pacientes diabéticos inadequadamente controlados e tratados com metformina, com o intuito de demonstrar a não inferioridade do dulaglutido.⁹⁸ Este estudo avaliou a não inferioridade do dulaglutido na redução HbA_{1c} em pacientes diabéticos, onde foi demonstrado que ambos os fármacos reduzem significativamente a HbA_{1c}, demonstrando a não inferioridade da administração semanal de dulaglutido versus a administração diária do liraglutido. Adicionalmente, verificou-se que ambos os fármacos promoveram uma ligeira perda de peso, tendo esta sido maior no grupo que recebia o liraglutido.⁹⁸

Com a análise destes estudos, podemos aferir que os análogos GLP-1 são uma classe de fármacos que promovem perda de peso. Com os estudos comparativos, concluímos que o liraglutido e o semaglutido são os fármacos que promovem perda de peso mais acentuada.

No entanto, entre os dois fármacos com aprovação para tratamento de adultos com sobrepeso ou obesos, conclui-se que o semaglutido parece promover uma perda de peso mais sustentada e clinicamente relevante, mostrando-se desta maneira uma opção terapêutica promissora.

7.7. Formulação oral de semaglutido

Apesar de os análogos do GLP-1 apresentarem a vantagem de não serem rapidamente degradados pela DPP4, esta classe apresenta como ponto negativo a sua administração exclusivamente injetável. Com o intuito de ultrapassar este obstáculo, e permitir uma melhor adesão à terapêutica, foi desenvolvida uma formulação oral de semaglutido.

O semaglutido apresenta um perfil de segurança e eficácia bem caracterizado, sendo o análogo GLP-1 que promove uma maior redução da HbA_{1C} e de peso corporal quando comparado com os restantes fármacos desta classe.⁹⁹

A administração de fármacos de estrutura proteica, como o semaglutido, apresenta como limitação uma baixa biodisponibilidade oral, devido à sua extensa degradação por enzimas proteolíticas e ambiente ácido do estômago, aliada a uma absorção reduzida.⁹⁹

Deste modo, e com o intuito de alcançar uma biodisponibilidade adequada para administração oral do semaglutido, acopou-se a molécula com um intensificador de absorção, o N-(8-[2-hydroxylbenzoyl] amino) caprilato de sódio (SNAC). Este composto é um derivado de ácidos gordos que protege o semaglutido da degradação enzimática ao promover uma tamponagem do pH no local de absorção, e permite a absorção do semaglutido através do epitélio gástrico.^{80,99}

A formulação oral de semaglutido, necessita de ser administrada diariamente e em jejum. Foi demonstrado que a presença de alimentos possui um impacto negativo na absorção do semaglutido oral. Deste modo, deve-se instruir os pacientes a tomarem o comprimido de semaglutido pela manhã, em jejum, com aproximadamente meio copo de água (120 mL) e esperarem pelo menos 30 minutos até ingerirem alimentos, beberem ou tomarem qualquer outro medicamento.^{80,100}

Relativamente à eficácia desta formulação na diminuição da HbA_{1C}, redução do peso corporal e presença de efeitos adversos, o semaglutido oral e injetável parecem ser equivalentes.⁸⁰

A formulação oral de semaglutido, com a designação comercial de Rybelsus, foi aprovada pela FDA em setembro de 2019 e pela EMA em janeiro de 2020.^{101,102} Apesar de já se encontrar aprovado, a sua comercialização ainda não é realizada em Portugal.¹⁰³

7.8. Conclusão:

Os análogos GLP-1 são uma opção terapêutica para o tratamento da obesidade com um perfil de segurança bem estabelecido. A sua eficácia na perda de peso deve-se ao facto de estes fármacos conseguirem aceder a áreas cerebrais específicas responsáveis pela regulação do apetite. Estes mecanismos, associados aos seus efeitos a nível gastrointestinal, permitem explicar como o tratamento com análogos GLP-1 promove redução do apetite e dos desejos alimentares, e consequentemente induzem perda de peso.

Os estudos realizados comprovam que os análogos GLP-1, liraglutido e semaglutido, promovem perda de peso com relevância clínica. No entanto, o semaglutido demonstrou promover uma perda de peso mais acentuada quando comparado com os restantes fármacos desta classe.

De realçar que apesar de estes fármacos estarem indicados para o tratamento da obesidade, não invalida a adoção de mudanças do estilo de vida, como uma dieta hipocalórica e a prática de exercício físico regular.

8. Inibidores do cotransportador sódio-glucose 2 no tratamento da insuficiência cardíaca

8.1. Introdução

A insuficiência cardíaca (IC) traduz-se na incapacidade de o coração bombear sangue suficiente para suprir as necessidades do organismo. É uma patologia caracterizada por sintomas como falta de ar, edema nos tornozelos e cansaço.^{104,105}

Esta patologia é uma das principais causas de morbilidade e mortalidade em todo o mundo, tendo a sua prevalência aumentado ao longo dos anos devido ao envelhecimento da população e aos avanços e melhorias no tratamento de eventos cardiovasculares agudos.^{104,105}

A prevalência da IC em todo o mundo, parece rondar 1 a 2%, no entanto, como os estudos apenas incluem os casos diagnosticados, é provável que a verdadeira prevalência seja maior. De notar que a prevalência desta patologia aumenta com a idade, numa escala de 1% para idades inferiores a 55 anos e > 10% para pessoas com idade igual ou superior a 70 anos.¹⁰⁴

A etiologia desta doença é um pouco complexa uma vez que existem vários fatores que a podem desencadear, como é o caso da hipertensão, disfunções das válvulas, cardiomiopatias, doenças coronárias (como é exemplo o enfarte agudo do miocárdio), infeções (endocardite, miocardite), entre outras.^{104,106}

A IC pode ser classificada tendo em conta a função sistólica do ventrículo esquerdo, sendo classificada como insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada ($\geq 50\%$) ou fração de ejeção reduzida ($\leq 40\%$).¹⁰⁴ A classificação da *New York Heart Association* (NYHA) descreve a gravidade da patologia com base na gravidade dos sintomas e atividade física (**Tabela 4**).¹⁰⁴

O tratamento desta patologia tem como objetivo reduzir a mortalidade, prevenir os internamentos e melhorar o estado clínico. Atualmente ainda nenhum tratamento demonstrou reduzir a mortalidade e morbilidade em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada (ICFEp), deste modo, o tratamento assenta em reduzir os sintomas de congestão com a administração de diuréticos.¹⁰⁴

A terapia farmacológica da insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFER) baseia-se numa combinação tripla entre um inibidor da enzima conversora da angiotensina

(IECA) ou um inibidor do recetor da angiotensina-neprilisina (ARNi), com um beta-bloqueador e um antagonista do recetor mineralocorticoide (MRA).^{104,107}

Mais recentemente as guidelines recomendam a adição ao tratamento padrão, de fármacos pertencentes à classe dos inibidores do cotransportador sódio-glucose 2, inicialmente utilizados para tratamento da DM2.¹⁰⁴

Apesar dos avanços no tratamento da IC, esta continua a ser uma patologia que apresenta um mau prognóstico e baixa qualidade de vida para os indivíduos que a possuem.¹⁰⁸ Deste modo, torna-se necessário a procura de novos fármacos e opções terapêuticas para o tratamento da IC, bem como uma deteção precoce das pessoas suscetíveis a esta patologia.

Tabela 4- Classificação funcional da *New York Heart Association* com base na gravidade dos sintomas e atividade física.¹⁰⁴

Classe I	Sem limitação de atividade física. A atividade física normal não causa falta de ar, fadiga ou palpitações.
Classe II	Ligeira limitação de atividade física. Confortável em repouso, mas a atividade física comum resulta em falta de ar, fadiga ou palpitações
Classe III	Limitação acentuada da atividade física. Confortável em repouso, mas atividade menor que a normal resulta em falta de ar, fadiga ou palpitações.
Classe IV	Incapaz de realizar qualquer atividade física sem desconforto. Os sintomas em repouso podem estar presentes. Se qualquer atividade física for realizada, o desconforto é aumentado.

8.2. Inibidores do cotransportador sódio-glucose 2

Os inibidores do cotransportador sódio-glucose 2 são uma classe de fármacos antidiabéticos, que exercem o seu efeito ao atuarem nas proteínas SGLT2 expressas no túbulo contornado proximal.^{109,110}

São utilizados, quando associados a uma dieta e exercício físico, em doentes diabéticos tipo 2, em monoterapia ou em associação a outros fármacos antidiabéticos.^{109,110}

Na União Europeia, de momento, estão autorizados a comercialização de quatro inibidores do SGLT2, apresentando-se como monocomponentes ou como associações: canagliflozina (Invokana e Vokanamet), dapagliflozina (Forxiga e Xigduo), empagliflozina (Jardiance e Synjardy) e mais recentemente a ertugliflozina (Steglatro e Segluromet).^{103,111} Todos os fármacos referidos estão disponíveis em Portugal.¹⁰³

8.2.1. Mecanismo de ação

O transportador SGLT2 é expresso nos túbulos proximais renais e é o responsável pela maior parte da glucose filtrada a nível renal. A glucose quando chega ao glomérulo é filtrada e reabsorvida, sendo 90% desta reabsorção realizada através do transportador SGLT2 ao nível do túbulo proximal (**Figura 3**).^{112,113}

Neste sentido, os inibidores SGLT2 atuam de forma seletiva sobre este transportador inibindo a reabsorção de glucose, promovendo a eliminação desta na urina e provocando consequentemente um efeito de glicosúria, que permite a redução dos níveis de glucose sanguíneos.¹¹³

Para além da inibição da absorção da glucose, ocorre simultaneamente a inibição da reabsorção de sódio, sendo este também eliminado na urina promovendo uma ligeira natriurese com ligeiro efeito diurético.^{113,114}

Os inibidores do SGLT2 para além de melhorarem o controlo glicémico, mostraram-se eficazes na redução da HbA_{1C}, bem como na redução do peso corporal de pacientes com DM2.¹¹⁴

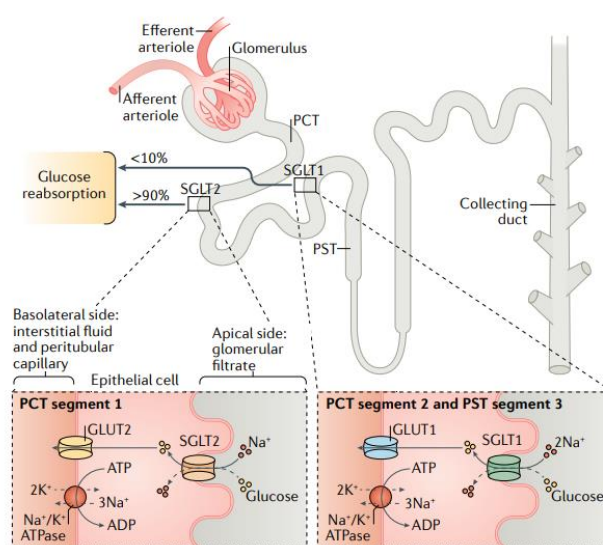


Figura 3- Reabsorção da glucose a nível renal ¹¹²

8.2.2. Indicações terapêuticas aprovadas

Todos os fármacos desta classe encontram-se aprovados para o tratamento da DM2 em adultos, em monoterapia ou em terapia de associação combinada.

No entanto a empagliflozina e a dapagliflozina foram aprovados recentemente para o tratamento da IC. A empagliflozina está indicada no tratamento de adultos com insuficiência cardíaca crónica sintomática enquanto a dapagliflozina encontra-se aprovada para o tratamento da insuficiência cardíaca crónica sintomática com fração de ejeção reduzida.^{109,110}

Além, disso a dapagliflozina é atualmente o único fármaco desta classe com aprovação para o tratamento da doença renal crónica.¹⁰⁹

8.2.3. Efeitos adversos

A utilização dos inibidores SGLT2 além de náuseas, fadiga, poliúria, polidipsia e xerostomia pode provocar efeitos secundários um pouco mais graves, como risco de amputação, lesão renal aguda, cetoacidose, infeções geniturinárias, hipotensão e fraturas ósseas.¹¹⁵

O risco de amputação, ocorre principalmente a nível do primeiro dedo do pé e metatarso, e foi inicialmente observado nos ensaios CANVAS e CANVAS-R, com a administração da canagliflozina. No entanto, mais recentemente foram notificados casos de amputação dos dedos dos pés em diabéticos que realizavam terapêutica com dapagliflozina, tendo demonstrado que este efeito adverso poderá ser um efeito de classe ao contrário do que se pensava inicialmente.¹¹⁶

8.2.4. Interações medicamentosas

As interações medicamentosas podem provocar um aumento no risco de aparecimento de reações adversas bem como promover uma alteração na eficácia do fármaco.¹¹⁷

No caso dos inibidores SGLT2, a administração concomitante com fármacos diuréticos, fármacos antidiabéticos e insulinas é recorrente, e pode provocar um aumento do aparecimento de reações adversas.

Diuréticos: A administração concomitante dos inibidores SGLT2 com diuréticos tiazídicos ou diuréticos da ansa podem aumentar o risco de desidratação e hipotensão.^{109,110}

Insulina e secretagogos da insulina: No caso da terapêutica para a DM2, uma administração conjunta dos inibidores SGLT2 com insulina ou secretagogos da insulina, como é o caso das sulfonilureias, o risco de hipoglicemias pode encontrar-se aumentado.^{109,110}

8.3. Efeitos cardiovasculares e renais dos inibidores SGLT2

Vários estudos tem demonstrado que os inibidores SGLT2 possuem efeitos para além do controlo glicémico em pacientes com DM2.

Os inibidores SGLT2 têm demonstrado que possuem efeitos na redução de eventos cardiovasculares, incluindo a redução do risco por morte cardiovascular, em particular na redução de episódios de IC com necessidade de hospitalização.^{112,118}

Devido a estas recentes evidências, esta classe de fármacos é recomendada no tratamento da DM2 em pacientes com elevado risco cardiovascular ou renal, devendo estes pacientes usufruírem de uma terapêutica combinada de um inibidor SGLT2 associado à metformina independentemente dos níveis basais de HbA_{1C}.¹¹⁹

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar os mecanismos que promovem estes benefícios. Verificou-se que a redução dos riscos cardiovasculares e renais ocorrem rapidamente após o início da terapia com os inibidores SGLT2 e persistem ao longo de todo o tratamento, o que sugere que existem mecanismos subjacentes ao controlo glicémico responsável pelos efeitos cardiovasculares, uma vez que estes efeitos só se observariam passando alguns anos, caso dependessem apenas do controlo glicémico.¹¹²

8.3.1. Efeitos renais

Para além dos benefícios a nível cardiovascular, os inibidores do SGLT2 parecem desempenhar um papel importante no atraso da progressão da doença renal crónica.

Com o intuito de comprovar estes benefícios, têm sido realizados estudos como por exemplo o estudo CREDENCE, com a utilização da canagliflozina em pacientes diabéticos com doença renal crónica, e o estudo DAPA-CKD com a utilização da dapagliflozina em pacientes com doença renal crónica com ou sem DM2.^{120,121} Ambos os estudos demonstraram que estes fármacos promoviam uma redução no risco de progressão da doença renal crónica nos doentes em estudo.^{120,121} Para além disso, o estudo DAPA-CKD demonstrou eficácia na redução de morte em pacientes com doença renal crónica que estavam a tomar dapagliflozina.¹²⁰

Os resultados destes estudos, permitiram demonstrar que os inibidores SGLT2 parecem retardar a progressão da doença renal crónica, representando uma opção terapêutica promissora em pacientes com doença renal crónica diabéticos e não diabéticos.^{112,122}

8.3.2. Efeitos cardiovasculares

Nos últimos anos, têm sido vários os ensaios realizados com o intuito de comprovar o perfil de segurança cardiovascular dos inibidores SGLT2 em pacientes com DM2 de alto ou muito alto risco cardiovascular.

O estudo EMPA-REG OUTCOME averiguou os efeitos da empagliflozina na morbilidade e mortalidade cardiovascular em pacientes com DM2 com elevado risco cardiovascular. Este estudo demonstrou que a empagliflozina quando comparada com o placebo, reduz o desfecho de morte por causas cardiovasculares, enfarte agudo do miocárdio não fatal e acidente vascular cerebral não fatal.¹¹⁸

O estudo CANVAS, estudo publicado em 2017, comparou o uso da canagliflozina em pacientes com DM2 e elevado risco cardiovascular, por um período de aproximadamente 2,4 anos. O desfecho primário deste estudo randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, duplamente-cego, era o de morte cardiovascular, enfarte agudo do miocárdio ou acidente vascular não fatal. O grupo da canagliflozina foi associado a uma redução de 14% da taxa de desfecho primário quando comparado com o grupo placebo.¹²³

Para além destas observações, verificou-se que em ambos os estudos ocorreu uma redução de hospitalização por IC o que levantou a possibilidade de que esta classe de fármacos poderiam ter um efeito benéfico no tratamento da IC.^{107,118,123}

Na sequência dos resultados obtidos nos estudos de segurança cardiovascular em pacientes com DM2, foram realizados novos estudos mas desta vez em pacientes com IC, na presença ou ausência de DM2, a fim de apurar os possíveis efeitos e a segurança da utilização dos inibidores SGLT2 como opção terapêutica na IC. Foram realizados estudos recorrendo à dapagliflozina e

empagliflozina, tanto em pacientes com ICFeR (DAPA-HF e EMPEROR-Reduced) como em pacientes com ICFeP (DELIVER e EMPEROR-Preserved), cujos resultados se detalham em seguida.¹⁰⁷

8.3.2.1. Dapagliflozina e empagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida

O estudo DAPA-HF foi um estudo internacional, multicêntrico, realizado com uma população composta por doentes diabéticos (42%) e não diabéticos, randomizados para receber dapagliflozina (10 mg) ou placebo. Este estudo inclui pacientes com ICFeR e sob terapia de tratamento para IC já implementada com um dos agentes ou combinação de agentes utilizados no tratamento desta patologia.¹²⁴ O principal objetivo foi observar a ocorrência do desfecho primário (agravamento dos sintomas de IC ou morte cardiovascular). O que se observou com um acompanhamento de aproximadamente 18 meses foi uma redução do desfecho primário quando comparado com o placebo, associado a uma diminuição do peso corporal, da pressão arterial e da HbA_{1C} e um aumento significativo do hematócrito.^{107,124}

O DAPA-HF demonstrou que a introdução da dapagliflozina no tratamento médico ideal atual, representa um passo fulcral na redução de hospitalizações, melhoria de sintomas e de qualidade de vida em pacientes com ICFeR, independentemente de DM2. Também apoiou a aprovação da dapagliflozina pela EMA na terapia para IC em pacientes sem DM2.^{107,124}

O estudo EMPEROR-Reduced, foi realizado com a administração de 10 mg de empagliflozina a pacientes com ICFeR com características semelhantes ao DAPA-HF. O que se observou no estudo, foi que a empagliflozina foi capaz de reduzir as hospitalizações por IC, no entanto, não demonstrou redução na morte cardiovascular em comparação com o placebo.¹²⁵

Em resumo, os resultados dos estudos DAPA-HF e EMPOR-Reduced demonstram que a adição de inibidores SGLT2 à terapia implementada em pacientes com IC, com ou sem DM2, parece corresponder a uma nova abordagem para tratamento da ICFeR. Ambos os estudos demonstraram que a dapagliflozina e a empagliflozina são eficazes na redução das hospitalizações por IC, sendo a dapagliflozina também capaz de reduzir a morte por eventos cardiovasculares em pacientes com ICFeR.¹⁰⁷

8.3.2.2. Dapagliflozina e empagliflozina na insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

As opções terapêuticas para o tratamento da ICFeP são limitadas, tornando-se importante a procura por novas opções terapêuticas.

O estudo EMPAROR-PRESERVED, foi realizado com o intuito de averiguar os efeitos da empagliflozina nos pacientes com ICFeP. Foram administrados diariamente 10 mg de

empagliflozina, associados à terapia já instituída, e avaliou-se a ocorrência de morte cardiovascular ou hospitalização por IC.¹²⁶

A empagliflozina reduziu o risco de morte cardiovascular e hospitalizações em pacientes com ICFeP independentemente da presença de diabetes.¹²⁶

O estudo DELIVER foi também realizado com o intuito de avaliar a eficácia e segurança dos inibidores SGLT2 na ICFeP. Foram atribuídos pacientes com ICFeP para receber uma dose diária de 10 mg de dapagliflozina ou placebo, associados à terapia já instituída.¹²⁷

O objetivo foi analisar o agravamento da IC, através das hospitalizações ou morte cardiovascular. Concluiu-se que a dapagliflozina reduziu o risco combinado de morte cardiovascular ou agravamento da IC nos pacientes com ICFeP.¹²⁷

A redução consistente nas hospitalizações por IC observada nos estudos de segurança cardiovascular, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS e outros, suscitou a possibilidade de que os inibidores do SGLT2 poderiam ter um impacto positivo no tratamento da IC.^{118,123}

Esta hipótese foi confirmada pela primeira vez em 2019 com o estudo DAPA-HF que demonstrou que a dapagliflozina associada à terapia otimizada para ICFeR, reduziu as hospitalizações por IC e também a morte cardiovascular. Estes achados, foram reforçados em 2020 com o estudo EMPEROR-Reduced que demonstrou que a empagliflozina reduz as hospitalizações por IC.^{124,125} Ambos os estudos, permitiram estabelecer os inibidores do SGLT2 como o quarto pilar na terapia modificadora do prognóstico da ICFeR, tendo também aberto portas para o tratamento da ICFeP.¹⁰⁷

8.4. Possíveis mecanismos que podem explicar os benefícios cardiovasculares dos inibidores do cotransportador sódio-glucose 2

Um número substancial de teorias têm sido propostas para explicar o papel cardioprotetor dos inibidores SGLT2. Mecanismos como a redução da pressão arterial, aumento da diurese/natriurese, melhoria do metabolismo energético cardíaco, prevenção da inflamação, perda de peso, controlo glicémico, inibição do sistema nervoso simpático, prevenção da remodelação cardíaca adversa, prevenção das lesões de isquemia/reperfusão, inibição do transportador Na^+/H^+ cardíaco, redução da hiperuricemia, aumento da autofagia, diminuição da gordura epicárdica, aumento dos níveis de eritropoietina, aumento das células progenitoras provasculares circulantes, diminuição do stress oxidativo e melhoria da função vascular são algumas das várias hipóteses propostas para o papel benéfico desta classe de fármacos.^{112,128,129}

8.4.1. Diurese e redução da pressão arterial

Uma das teorias que tem sido sugerida com o intuito de explicar os efeitos benéficos a nível cardiovascular observados com a administração dos inibidores SGLT2, é o facto de estes fármacos possuírem efeitos diuréticos e anti-hipertensivos.

Os inibidores SGLT2 causam diurese osmótica ao promoverem glicosúria e natriurese, podendo melhorar os resultados da IC.^{128,129} Apesar de a diurese promovida por estes fármacos poder contribuir para a melhoria da IC, é pouco provável que os seus benefícios sejam explicados unicamente com base no seu efeito diurético, uma vez que a utilização de outras estratégias diuréticas não está relacionada com a redução dos eventos estudados em IC.^{128,129}

O efeito anti-hipertensivo observado com a inibição do SGLT2 foi inicialmente associado como efeito secundário à diurese e natriurese.¹²⁸⁻¹³⁰ No entanto, recentemente tem sido sugerido que este efeito anti-hipertensivo deve-se a uma melhoria da função endotelial, uma redução da rigidez arterial e alterações na atividade do sistema nervoso simpático.^{128,131}

Ao promoverem uma diminuição da pressão arterial, os inibidores SGLT2 podem promover uma diminuição pós-carga provocando uma melhoria na eficiência cardíaca.¹²⁸ O efeito anti-hipertensivo apesar de poder contribuir para os efeitos benéficos observados, não explica completamente os seus benefícios cardiovasculares.^{112,128}

8.4.2. Redução do peso e controlo glicémico

Outra das hipóteses sugeridas prende-se na ideia de que o efeito cardioprotetor observado com a utilização destes fármacos, deve-se a uma redução de peso e um controlo glicémico melhorado.¹²⁹

Com a excreção de glucose pelo rim, promovida pela inibição do SGLT2, ocorre uma perda de calorias resultando numa diminuição do peso corporal. Além disso, com a eliminação de glucose ocorre ativação de vias catabólicas, com aumento da lipólise e oxidação de gordura.^{128,130}

No entanto, apesar de haver uma elevada prevalência de obesidade em doentes que sofrem de IC, há poucas evidências sobre o impacto da perda de peso na melhoria da função cardíaca, tolerância ao exercício físico e melhoria da qualidade de vida em pacientes com IC.¹³²

Deste modo, a perda de peso por si só não pode explicar os benefícios observados com a inibição do SGLT2 na IC.^{128,129}

8.4.3. Aumento do hematócrito

Aquando da terapia com os inibidores SGLT2 observa-se um aumento do hematócrito, o que levanta a sugestão de que estes fármacos podem promover a eritropoiese ao aumentarem a secreção de eritropoietina (EPO) pelo rim. O aumento de eritropoietina aumenta de forma direta o fornecimento de oxigénio ao tecido miocárdico, podendo também influenciar positivamente a

função mitocondrial dos cardiomiócitos, a proliferação celular, a angiogénese e a inflamação. Estes efeitos podem contribuir para a melhoria dos desfechos cardiovasculares. ^{124,128,130}

8.4.4. Melhoria do metabolismo energético cardíaco

Em condições fisiológicas, o metabolismo oxidativo mitocondrial é responsável por 90% da energia cardíaca, sendo os ácidos gordos livres e a glucose os principais substratos. Em situações de stress como se observa na DM2 e na IC, a utilização de glucose pelo coração encontra-se prejudicada, estando o seu metabolismo dependente maioritariamente de ácidos gordos livres e cetonas. ^{129,133,134}

A oxidação de ácidos gordos livres pelo coração requer um consumo de oxigénio superior ao da glucose, o que não é favorável numa situação de IC onde os cardiomiócitos se encontram num ambiente com défice de oxigénio. Nestes casos, os corpos cetónicos são um supercombustível, pois a sua relação produção ATP/consumo de oxigénio é mais favorável. ¹³⁰

A terapia com inibidores SGLT2, ao simular um estado de depleção energética semelhante ao jejum, intensifica a lipólise e estimula a cetogénese, produzindo um estado de hipercetonemia. ^{112,129,130} Sob estas condições, o ácido beta-hidroxibutírico (corpo cetónico) é utilizado pelo coração, sendo oxidado preferencialmente aos ácidos gordos e glucose, aumentando o trabalho cardíaco externo e reduzindo o consumo de oxigénio. ^{129,130}

Esta hipótese apoia que os benefícios cardiovasculares observados aquando da terapia com os inibidores SGLT2 deve-se a uma mudança do metabolismo cardíaco, onde a utilização de ácidos gordos e a oxidação da glucose são substituídos pelos corpos cetónicos que possuem uma relação produção de ATP/consumo de oxigénio mais favorável, melhorando a eficiência energética cardíaca e possivelmente melhorando a função cardíaca. ¹²⁸⁻¹³⁰

8.4.5. Melhoria da homeostase iónica do miocárdio

A homeostase do cálcio no miocárdio é um mecanismo essencial para o acoplamento de excitação-contração. ¹³⁵ Quando as células cardíacas são despolarizadas, uma pequena quantidade de cálcio é transportado ativamente para os cardiomiócitos, através de canais de cálcio dependentes da voltagem do tipo L, ligando-se posteriormente aos recetores de rianodina do reticulo sarcoplasmático, promovendo uma libertação de cálcio, acumulado no reticulo sarcoplasmático, para o citosol. Este processo ativa proteínas contráteis sensíveis ao cálcio levando à contração do miocárdio. ^{135,136}

Na IC, ocorre uma regulação positiva do transportador Na^+/H^+ , o que provoca um aumento do conteúdo citosólico de sódio nos cardiomiócitos. Com o aumento do conteúdo de sódio, ocorre um influxo de cálcio, através dos transportadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ ligados à membrana e um efluxo de cálcio das mitocôndrias através dos transportadores $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ mitocondriais. Este aumento do

cálcio intracelular, resulta numa diminuição do mesmo no retículo sarcoplasmático dos cardiomiócitos e consequentemente uma diminuição/inibição da função contrátil.^{112,129,136}

A administração de inibidores do SGLT2 reduz o conteúdo citosólico de sódio, por inibição do transportador Na^+/H^+ , promovendo a reversão da sobrecarga de cálcio, sendo este efeito independente da presença ou ausência de diabetes.^{112,129}

Esta teoria sugere que a terapia com inibidores SGLT2 pode melhorar as características eletroquímicas do miocárdio e deste modo contribuir para os benefícios cardiovasculares observados.^{128,130}

O estudo DAPA-MEMRI está a decorrer com o intuito de validar a hipótese de que os níveis cardíacos de cálcio encontram-se alterados em doentes com IC podendo esta situação ser melhorada com os inibidores SGLT2 independentemente da presença de DM2.¹³⁷

8.4.6. Autofagia

A autofagia é um processo que mantém o equilíbrio fisiológico das células, removendo componentes potencialmente nocivos e reciclando componentes celulares em respostas adaptativas ao stress metabólico, como hipoxia e fome.¹³⁸

A autofagia demonstrou ter efeitos benéficos na IC ao promover a eliminação de mitocôndrias disfuncionais, que são uma fonte de espécies reativas de oxigénio e promovem consequentemente stress oxidativo e inflamação.¹²⁸⁻¹³⁰

Foi proposto que os inibidores SGLT2 possuem capacidade para induzir a autofagia, ao simularem a depleção de nutrientes devido a períodos de catabolismos promovidos pela glicosúria.^{129,130}

8.4.7. Regulação alterada de adipocinas

A adiponectina e a leptina são citocinas produzidas exclusivamente pelos adipócitos. Estas “adipocinas” possuem um papel essencial na regulação da ingestão de alimentos e na homeostase energética, estando a leptina associada a várias doenças cardiovasculares relacionadas à obesidade enquanto a adiponectina é considerada cardioprotetora.^{112,129}

Uma das teorias implicadas no desenvolvimento da IC, sugere que a deposição de gordura epicárdica deve-se a uma alteração da regulação de adiponectina e de leptina. Apoando esta hipótese, as concentrações séricas de leptina encontram-se aumentadas em pacientes com IC e estão associadas a fibrose e inflamação cardíaca promovendo o evento de remodelação cardíaca.^{112,128-130}

A inibição do SGLT2 aumenta as concentrações de adiponectina e reduz a leptina sérica, oferecendo alguma proteção a nível cardíaco.^{112,128-130} No entanto, estes efeitos podem ser secundários à perda de peso e lipólise observadas aquando da terapia com um inibidor SGLT2.¹²⁹

8.5. Conclusão

Apesar das evoluções no tratamento da insuficiência cardíaca, esta patologia continua a ser uma das principais causas de hospitalizações em pacientes com idade superior a 65 anos, apresentando um mau prognóstico e baixa qualidade de vida para estes indivíduos.¹⁰⁸

Deste modo, a deteção precoce de pessoas suscetíveis a esta patologia, bem como a procura de novos fármacos e opções terapêuticas para o seu tratamento torna-se fulcral.

Vários estudos realizados com os inibidores SGLT2 relataram uma redução dos eventos cardiovasculares, principalmente de hospitalização por IC em pacientes com DM2, tendo impulsionado os ensaios realizados em doentes com insuficiência cardíaca independentemente da presença de diabetes.

Os inibidores SGLT2, fármacos inicialmente utilizados na DM2, parecem ser uma opção terapêutica promissora para o tratamento da insuficiência cardíaca. Os estudos DAPA-HF e EMPEROR-Reduced demonstraram que independentemente da presença de DM2, a adição da dapagliflozina ou da empagliflozina à terapia reduz hospitalizações por IC. Além disso, a dapagliflozina demonstrou promover uma redução significativa na morte por IC.

No entanto o mecanismo pela qual estes fármacos exercem o seu efeito cardioprotetor ainda não se encontra totalmente esclarecido e sabe-se que vão além do controlo glicémico.

Conclusão geral

A realização do estágio curricular é, sem dúvida, uma etapa essencial para a aplicação dos conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo dos 5 anos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêutica.

Este período de 6 meses foi um período de crescimento pessoal e profissional, que terá certamente um grande impacto no futuro que se avizinha.

O estágio em farmácia hospitalar permitiu-me contactar e adquirir uma visão generalizada do papel do farmacêutico em farmácia hospitalar. A prestação de cuidados de saúde por parte de um farmacêutico hospitalar abrange várias vertentes, desde o contacto indirecto com o utente, através da validação e preparação da sua medicação, ao contacto directo através da dispensa de medicamentos em ambulatório.

O estágio em farmácia comunitária foi sem dúvida a etapa mais desafiante deste percurso, por me ter permitido contactar directamente com o utente, demonstrando o papel fulcral do farmacêutico na promoção da saúde e prevenção da doença.

Como conclusão, o estágio permitiu-me não só aplicar conhecimentos já adquiridos, como me permitiu obter novos conhecimentos práticos e desenvolver a minha capacidade de comunicação com o utente, pontos que considero fulcrais na profissão farmacêutica. Além disso, consciencializou-me para a necessidade de atualização constante, seja ela a nível de novos produtos farmacêuticos ou produtos já existentes.

Bibliografia

1. Ordem dos Farmacêuticos. Boas Práticas de Farmácia Comunitária, Norma específica sobre dispensa de medicamentos e produtos de saúde [Internet]. 2018. Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/of.c_n004_00_norma_especifica_sobre_dispensa_de_medicamentos_e_produtos_de_saude_5214920525afd9c8445f2c.pdf
2. INFARMED. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, versão 6.0 [Internet]. 2019. Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Normas_Dispena/4c1aea02-a266-4176-b3ee-a2983bdf790
3. Azari AA, Barney NP. Conjunctivitis: A Systematic Review of Diagnosis and Treatment. JAMA. 2013;310(16):1721–9.
4. Agirrezabala JR, Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Barrondo S, et al. Problemas oculares en atención primaria. Información Farmacoterapéutica de la Comarca (Infac) [Internet]. 2009 [citado 2022 Mai 7];17(1):2–5. Available from: https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2009/es_def/adjuntos/infac_v17_n1.pdf
5. Machado A, Simón A. Conjuntivite alérgica. Centro de Informação do Medicamento [Internet]. 2018 [citado 2022 Mai 7]; Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_conjuntivite_alergica_6446834955b7a99e579a1f.pdf
6. Australasian Society of Clinical Immunology and Allergy (ASCIA). Allergic conjunctivitis. ASCIA Information for patients, consumers and carers [Internet]. 2019 [citado 2022 Mai 8]; Available from: https://www.allergy.org.au/images/pcc/ASCIA_PCC_Allergic_Conjunctivitis_2019.pdf
7. del Castillo BJ, Cuvillo DA. Consensus Document on Allergic Conjunctivitis. J Investig Allergol Clin Immunol. 2015;25(2):25.
8. Bielory BP, O'Brien TP, Bielory L. Management of seasonal allergic conjunctivitis: guide to therapy. Acta Ophthalmol. 2012;90(5):399–407.
9. Vilchez-Chavez A, Carruitero MJ, Chavez-Cruzado E. Cetylpyridinium chloride mouthwashes: Potential role in COVID-19 control. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2022;34(2):213.
10. Piñol MM. Cloreto de cetilpiridínio como ferramenta contra COVID-19 [Internet]. KIN. [citado 2022 Jun 20]. Available from: <https://www.kin.es/pt/cloruro-de-cetilpiridinio-herramienta-contra-covid-19/>

11. Mezarina Mendoza JPI, Trelles Ubillús BP, Salcedo Bolívar GT, Castañeda Palacios RDP, Herrera Lopez PSG, Padilla Rodríguez DA, et al. Antiviral effect of mouthwashes against SARS-COV-2: A systematic review. *Saudi Dent J*. 2022;34(3):167–93.
12. Tomaszewska A, Rustecka A, Lipińska-Opalka A, Piprek RP, Kloc M, Kalicki B, et al. The Role of Vitamin D in COVID-19 and the Impact of Pandemic Restrictions on Vitamin D Blood Content. *Front Pharmacol*. 2022;13.
13. Grant W, Lahore H, McDonnell S, Baggerly C, French C, Aliano J, et al. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;12(4):988.
14. Grove A, Osokogu O, Al-Khudairy L, Mehrabian A, Zanganeh M, Brown A, et al. Association between vitamin D supplementation or serum vitamin D level and susceptibility to SARS-CoV-2 infection or COVID-19 including clinical course, morbidity and mortality outcomes? A systematic review. *BMJ Open*. 2021;11(5):e043737.
15. Raisi-Estabragh Z, Martineau AR, Curtis EM, Moon RJ, Darling A, Lanham-New S, et al. Vitamin D and coronavirus disease 2019 (COVID-19): rapid evidence review. *Aging Clin Exp Res* [Internet]. 2021 [citado 2022 Jun 14];33(7):2031–41. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-021-01894-z>
16. DGS. Norma nº 004/2019 Prevenção e Tratamento da Deficiência de Vitamina D [Internet]. Direção Geral de Saúde 2019. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2019/08/14/prevencao-e-tratamento-da-deficiencia-de-vitamina-d/>
17. Mohan M, Cherian JJ, Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;16(9):e1008874.
18. Freitas AT, Calhau C, Antunes G, Araújo B, Bandeira M, Barreira S, et al. Vitamin D-related polymorphisms and vitamin D levels as risk biomarkers of COVID-19 infection severity. *Sci Rep*. 2021;20837.
19. Wyskida M, Wieczorowska-Tobis K, Chudek J. Prevalence and factors promoting the occurrence of vitamin D deficiency in the elderly. *Postepy Hig Med Dosw* [Internet]. 2017 [citado 2022 Jun 17];71:198–204. Available from: <https://europepmc.org/article/med/28345527>
20. Bayer. Benefícios da Vitamina D [Internet]. Vitaminas e Minerais. [citado 2022 Jul 26]. Available from: <https://www.vitaminas.bayer.pt/vitaminas-minerais/vitamina-d>
21. CHUPorto. CHUPORTO - Apresentação [Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 10]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0B0A/apresentacao>

22. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 326/2007, de 28 de setembro, Cria o Centro Hospitalar do Porto, E. P. E., e o Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E. P. E., e aprova os respetivos Estatutos. Diário da República, 1.ª série, n.º 188, 2007, 6996 - 6998.
23. CHUPorto. CHUPORTO - Serviços Farmacêuticos [Internet]. 2022 [citado 2022 Abr 10]. Available from: <https://www.chporto.pt/v0C0D0A/servicos-farmaceuticos>
24. INFARMED. Saiba mais sobre: Medicamentos Manipulados. 2011 [citado 2022 Abr 14]; Available from: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/31_Medicamentos_Manipulados.pdf/5ae18274-df2c-477b-ad80-100cd4ef8b18?version=1.0
25. Ministério da Saúde. Decreto-Lei n.º 95/2004, de 22 de abril, Regula a prescrição e a preparação de medicamentos manipulados. Diário da República, 1.ª série, n.º 95, 2004, 2439- 2441.
26. INFARMED. Deliberação n.º 118/CD/2015. Lista de substâncias cuja utilização na preparação e prescrição de medicamentos manipulados não é permitida e condições dessa proibição. 2015.
27. DrugBank. Levothyroxine: Uses, Interactions, Mechanism of Action [Internet]. 2022 [citado 2022 Mai 12]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00451>
28. PubChem. Levothyroxine [Internet]. [citado 2022 Mai 12]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Levothyroxine#section=Solubility>
29. Meyer LM, Stephens K, Carter CA, Pickard W, Johnson PR, Eagerton DH. Stability and consistency of compounded oral liquid levothyroxine formulations. Journal of the American Pharmacists Association. 2020;60(6):e168–72.
30. Svirskis D, Lin SW, Brown H, Sangaroomthong A, Shin D, Wang Z, et al. The Influence of Tablet Formulation, Drug Concentration, and pH Modification on the Stability of Extemporaneously Compounded Levothyroxine Suspensions. Int J Pharm Compd. 2018;22(2):164.
31. Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients Fifth Edition. 2006.
32. Grupo de Farmacotecnia de la Sociedad Española de Farmacia. Boletín Farmacotecnia-Fórmulas Orales Líquidas. 2021 [citado 2022 Fev 21];9 (1). Available from: https://gruposdetrabajo.sefh.es/farmacotecnia/images/stories/Boletines/BOLETIN_2021-01-VOL9.pdf
33. Ramírez CC, Palomo MG, García-Palop B, Poy MJC. Formulación magistral y excipientes en pediatría. El Farmacéutico Hospitales. 2018;213:22–8.
34. Barbosa CM. Formulário Galénico Português - 1ª Adenda. 2005.

35. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento- Cetamina Hikma. 2022.
36. Hylton HM, Vogel WH, Loveday BA, Sindt J. Ketamine Protocol for Palliative Care in Cancer Patients With Refractory Pain. *J Adv Pract Oncol*. 2015;6(6):555.
37. Wilcock A, Howard P, Charlesworth S. Palliative Care Formulary. 7.^a ed. 2020.
38. UpToDate. Ceftriaxone: Drug information [Internet]. [citado 2022 Fev 8]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/search>
39. INFARMED. Resumo das Características do Medicamento- Ceftriaxona Labesfal. 2021.
40. Herreros JM aAlonso. Preparación de Medicamentos Y Formulación Magistral para Oftalmología. 2003. 77 p.
41. Servicio de Farmacia HGU Gregorio Marañón. Información para el paciente: Fluorouracilo 10 mg/ml colirio [Internet]. Fórmulas magistrales. [citado 2022 Mar 7]. Available from: <https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/sites/gregoriomaranon/files/2022-01/Fluorouracilo%2010%20mgml%20colirio.pdf.pdf>
42. MSD. Cancro da Mama. Orientações para o doente oncológico [Internet]. 2020 [citado 2022 Fev 25]; Available from: https://www.cancro-online.pt/wp-content/uploads/2020/06/Manual_CancroMama_12362_v2_pt.pdf
43. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Research*. 2020;22(1):61.
44. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Trodelvy: sacituzumab govitecan [Internet]. 2021 [citado 2022 Fev 24]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trodelvy-epar-product-information_pt.pdf
45. Syed YY. Sacituzumab Govitecan: First Approval. *Drugs* 2020 80:10 [Internet]. 2020 [citado 2022 Fev 23];80(10):1019–25. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01337-5>
46. World Health Organization. Diabetes [Internet]. [citado 2022 Jun 19]. Available from: https://www.who.int/health-topics/diabetes#tab=tab_1
47. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
48. Raposo JF. Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018. *Revista Portuguesa de Diabetes* [Internet]. 2020 [citado 2022 Jul 12];15(1):19–27. Available from: <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2020/05/RPD-Mar%C3%A7o-2020-Revista-Nacional-p%C3%A1gs-19-27.pdf>

49. CDC. What is diabetes? [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [citado 2022 Jun 19]. Available from: <https://www.cdc.gov/diabetes/basics/diabetes.html>
50. Direção Geral da Saúde. Norma nº 002/2011 Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus [Internet]. 2011. Available from: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf>
51. Röder P v, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp Mol Med*. 2016;48:219.
52. Associação Protectora dos Diabéticos de Portugal. Diabetes tipo 2 [Internet]. ABC DA DIABETES. [citado 2022 Ago 10]. Available from: <https://apdp.pt/diabetes/abc-da-diabetes/>
53. SPEO. Tratamento farmacológico do excesso de peso e obesidade. Em: Tratamento não cirúrgico da Obesidade do Adulto: Recomendações da Sociedade Portuguesa para o estudo da obesidade (SPEO) [Internet]. 2018 [citado 2022 Ago 31]. p. 153–82. Available from: https://www.speo-obesidade.pt/wp-content/uploads/2020/06/Ap_Livro-SPEO_v7-.pdf
54. World Health Organization. Obesity [Internet]. [citado 2022 Ago 31]. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1
55. Oliveira A, Araújo J, Severo M, Correia D, Ramos E, Torres D, et al. Prevalence of general and abdominal obesity in Portugal: Comprehensive results from the National Food, nutrition and physical activity survey 2015-2016. *BMC Public Health*. 2018;18(1):1–9.
56. Neeland IJ, Poirier P, Després JP. The Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation*. 2018 Mar 3;137(13):1391–406.
57. Ordem dos Farmacêuticos. Terapêutica Farmacológica da Obesidade em Adultos. Boletim do Centro de Informação do Medicamento [Internet]. 2020 [citado 2022 Set 14]; Available from: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/boletimcim_out_dez_2020_1710574369601a87c83aa6f.pdf
58. Bessesen DH, van Gaal LF. Progress and challenges in anti-obesity pharmacotherapy. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(3):237–48.
59. Ahren B. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for type 2 diabetes: A rational drug development. *J Diabetes Investig*. 2019;10(2):196–201.
60. Drucker DJ. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740–56.
61. Prasad-Reddy L, Isaacs D. A clinical review of GLP-1 receptor agonists: efficacy and safety in diabetes and beyond. *Drugs Context*. 2015;4.

62. Nishiya Y, Daimon M, Mizushiri S, Murakami H, Tanabe J, Matsuhashi Y, et al. Nutrient consumption-dependent association of a glucagon-like peptide-1 receptor gene polymorphism with insulin secretion. *Scientific Reports* 2020 10:1. 2020;10(1):1–9.
63. Brierley DI, Holt MK, Singh A, de Araujo A, McDougale M, Vergara M, et al. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating. *Nat Metab.* 2021;3(2):258–73.
64. MacDonald PE, El-kholy W, Riedel MJ, Salapatek AMF, Light PE, Wheeler MB. The Multiple Actions of GLP-1 on the Process of Glucose-Stimulated Insulin Secretion. *Diabetes.* 2002;51(3):434–42.
65. del Olmo-Garcia MI, Merino-Torres JF. GLP-1 Receptor Agonists and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2018;2018.
66. Holz IV GG, Kihlreiber WM, Habener JF. Pancreatic beta-cells are rendered glucose-competent by the insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1(7-37). *Nature.* 1993;361(6410):362–5.
67. Andersen A, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. Glucagon-like peptide 1 in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology .* 2018;14(7):390–403.
68. Baggio LL, Yusta B, Mulvihill EE, Cao X, Streutker CJ, Butany J, et al. GLP-1 Receptor Expression Within the Human Heart. *Endocrinology.* 2018;159(4):1570–84.
69. Zhao X, Wang M, Wen Z, Lu Z, Cui L, Fu C, et al. GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12.
70. Gribble FM, Reimann F. Metabolic Messengers: glucagon-like peptide 1. *Nature Metabolism .* 2021;3:142–8.
71. Skov J. Effects of GLP-1 in the Kidney. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders* 2014 15:3. 2014;15(3):197–207.
72. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Bydureon: exenatido [Internet]. 2022 [citado 2022 Ago 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_pt.pdf
73. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Victoza: liraglutido [Internet]. 2021 [citado 2022 Ago 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pt.pdf
74. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Trulicity: dulaglutido [Internet]. 2021 [citado 2022 Ago 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pt.pdf

75. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Ozempic: semaglutido [Internet]. 2022 [citado 2022 Ago 26]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf
76. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature Reviews Endocrinology* 2012 8:12. 2012;8(12):728–42.
77. Manandhar B, Ahn JM. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) analogs: Recent advances, new possibilities, and therapeutic implications. *J Med Chem*. 2015;58(3):1020–37.
78. Drucker DJ, Habener JF, Holst JJ. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest*. 2017;127(12):4217–27.
79. Gilbert MP, Pratley RE. GLP-1 Analogs and DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Therapy: Review of Head-to-Head Clinical Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:178.
80. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46.
81. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487–93.
82. Deng Y, Park A, Zhu L, Xie W, Pan CQ. Effect of semaglutide and liraglutide in individuals with obesity or overweight without diabetes: a systematic review: *SAGE journals*. 2022;13.
83. Narayanaswami V, Dwoskin LP. Obesity: Current and Potential Pharmacotherapeutics and Targets. *Pharmacol Ther*. 2017;170:116–47.
84. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Saxenda: liraglutido [Internet]. 2022 [citado 2022 Ago 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf
85. EMA. Um resumo sobre Wegovy e porque está autorizado na UE [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [citado 2022 Ago 23]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/wegovy-epar-medicine-overview_pt.pdf
86. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Wegovy: semaglutido [Internet]. 2022 [citado 2022 Ago 23]. Available from:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pt.pdf

87. Chao AM, Tronieri JS, Amaro A, Wadden TA. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends Cardiovasc Med*. 2021;
88. Storgaard H, Cold F, Gluud LL, Vilsbøll T, Knop FK. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):906–8.
89. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.
90. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: A clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020;192(31):E875–91.
91. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):11–22.
92. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, van Gaal LF, Lingway I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(11):989–1002.
93. Kadowaki T, Isendahl J, Khalid U, Lee SY, Nishida T, Ogawa W, et al. Semaglutide once a week in adults with overweight or obesity, with or without type 2 diabetes in an east Asian population (STEP 6): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(3):193–206.
94. O’Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, Mosenzon O, Pedersen SD, Wharton S, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *The Lancet*. 2018;392(10148):637–49.
95. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, O’Neil PM, Rosenstock J, Sørrig R, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138–50.
96. Pratley RE, Aroda VR, Lingway I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):275–86.

97. Lingvay I, Bauer R, Baker-Knight J, Lawson J, Pratley R. An Indirect Treatment Comparison of Semaglutide 2.0 mg vs Dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg Using Multilevel Network Meta-regression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(5):1461–9.
98. Dungan KM, Povedano ST, Forst T, González JGG, Atisso C, Sealls W, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): A randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2014;384(9951):1349–57.
99. Rasmussen MF. The development of oral semaglutide, an oral GLP-1 analog, for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetol Int*. 2020;11(2):76–86.
100. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Rybelsus: semaglutido [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 6]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pt.pdf
101. EMA. First oral GLP-1 treatment for type 2 diabetes [Internet]. European Medicines Agency . 2020 [citado 2022 Set 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes>
102. Food and Drugs Administration. FDA approves first oral GLP-1 treatment for type 2 diabetes [Internet]. U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. 2019 [citado 2022 Set 1]. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes>
103. INFARMED. Infomed- Base de dados de medicamentos de uso humano [Internet]. [citado 2022 Ago 3]. Available from: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>
104. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
105. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *The Lancet*. 2017;390(10106):1981–95.
106. McMurray JJ. HEART FAILURE: Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83(5):596–602.
107. Silva-Cardoso J, Andrade A, Brito D, Ferreira J, Fonseca C, Peres M, et al. SGLT-2 inhibitors: A step forward in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English edition)*. 2021;40(9):687–93.
108. Braunwald E. The war against heart failure: the Lancet lecture. *The Lancet*. 2015;385(9970):812–24.
109. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Forxiga: dapagliflozina [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 13]. Available from:

- https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf
110. EMA. Resumo das Características do Medicamento- Jardiance: empagliflozina [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 13]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf
 111. CHMP. SGLT2 inhibitors-scientific conclusions [Internet]. European Medicines Agency. [citado 2022 Ago 3]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sgl2-inhibitors-article-20-procedure-annex-iv_pt.pdf
 112. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(12):761–72.
 113. Ferrannini E. Sodium-Glucose Co-transporters and Their Inhibition: Clinical Physiology. *Cell Metab*. 2017;26(1):27–38.
 114. Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Therapy* [Internet]. 2014 [citado 2022 Set 2];5(2):355–66. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13300-014-0089-4>
 115. Samuel E, Lee J. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: An Overview. *US Pharmacist* [Internet]. 2017 [citado 2022 Ago 9];42(10):42–7. Available from: https://www.medscape.com/viewarticle/892957_6
 116. INFARMED. Inibidores SGLT2 e risco de amputação dos dedos dos pés. *Boletim de Farmacovigilância*. 2019;23(11).
 117. Ordem dos Farmacêuticos. Podemos minimizar o risco de interações medicamentosas? [Internet]. 2021 [citado 2022 Set 20]. Available from: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/podemos-minimizar-o-risco-de-interacoes-medicamentosas/>
 118. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015;373(1):2117–28.
 119. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Supplement_1):S111–24.
 120. Heerspink HJL, Stefánsson B v., Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1436–46.

121. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine*. 2019;380:2295–306.
122. Mende CW. Chronic Kidney Disease and SGLT2 Inhibitors: A Review of the Evolving Treatment Landscape. *Adv Ther* [Internet]. 2022 [citado 2022 Ago 8];39:148–64. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-021-01994-2>
123. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondy N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(7):644–57.
124. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995–2008.
125. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383:1413–24.
126. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385:1451–61.
127. Solomon SD, McMurray JJ v, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022;
128. Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. *JACC Basic Transl Sci*. 2020;5(6):632–44.
129. Joshi SS, Singh T, Newby DE, Singh J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy: mechanisms of action in heart failure. *Heart*. 2021;107:1032–8.
130. Salvatore T, Galiero R, Caturano A, Rinaldi L, di Martino A, Albanese G, et al. An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 [citado 2022 Set 5];23(7). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms23073651>
131. Li M, Yi T, Fan F, Qiu L, Wang Z, Weng H, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on blood pressure in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dez 1;21(1):1–12.

132. McDowell K, Petrie MC, Raihan NA, Logue J. Effects of intentional weight loss in patients with obesity and heart failure: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2018;19(9):1189–204.
133. Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. *Physiol Rev*. 2005;85(3):1093–129.
134. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Feb 4;75(4):422–34.
135. Eisner DA, Caldwell JL, Kistamás K, Trafford AW. Calcium and Excitation-Contraction Coupling in the Heart. *Circ Res*. 2017 Jul 7;121(2):181–95.
136. Goonasekera SA, Hammer K, Auger-Messier M, Bodi I, Chen X, Zhang H, et al. Decreased cardiac L-type Ca²⁺ channel activity induces hypertrophy and heart failure in mice. *J Clin Invest*. 2012;122(1):280–90.
137. University of Edinburgh. The DAPA-MEMRI Trial (DAPA-MEMRI) [Internet]. ClinicalTrials.gov. [citado 2022 Set 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04591639>
138. Maiuri MC, Zalckvar E, Kimchi A, Kroemer G. Self-eating and self-killing: crosstalk between autophagy and apoptosis. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* . 2007 Set;8(9):741–52.

Anexos

Anexo 1: PowerPoint formação interna “Semaglutido: Novo análogo GLP-1”



01

Diabetes Mellitus

Diabetes no Mundo

422 milhões

de pessoas no mundo todo
possuem diabetes

É uma das principais causas de
morte mundo



Diabetes (M40). Atualizado 12 Julho, 2022, disponível em: <https://www.who.int/diabetes/factsheet>

Diabetes em Portugal

2018

População portuguesa entre os
20-79 anos

7,7 milhões de indivíduos

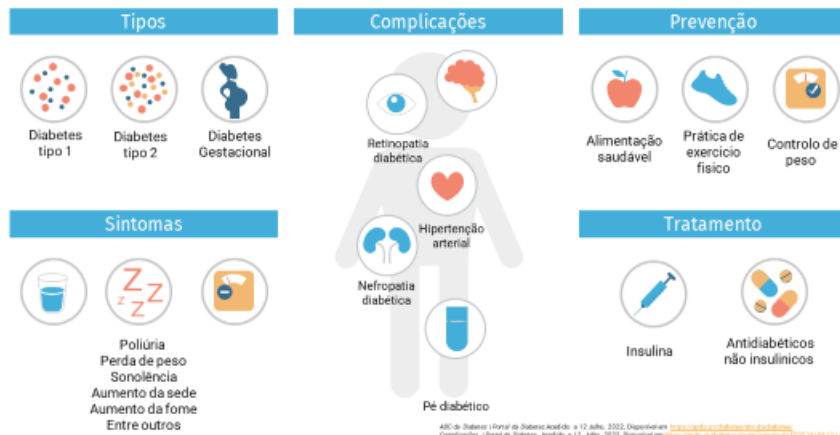
13,6% da população é
diabética
Mais de 1 milhão dos
indivíduos



Na última década verificou-se um ligeiro
crescimento do número de novos casos
diagnosticados anualmente em Portugal.

Sociedade Portuguesa de Endocrinologia (2021). Diabetes. Factos e números. - 2.ª ed. de 2016, 2017 e 2018. Sociedade Portuguesa de Diabetes, 19-27. <http://www.sped.pt/diabetes/factos-e-numeros/2021/2016-2017-2018-2021-Sociedade-Portuguesa-de-Diabetes.pdf>

Diabetes Mellitus



Diabetes Mellitus Tipo 2

- A DM tipo 2 é o tipo mais comum de diabetes;
- É causada por um desequilíbrio no metabolismo insulina → **défice** de insulina e/ou **resistência** à mesma.

Hiperglicemia

Principais **fatores de risco**:

- ✓ Obesidade
- ✓ Sedentarismo
- ✓ Predisposição genética

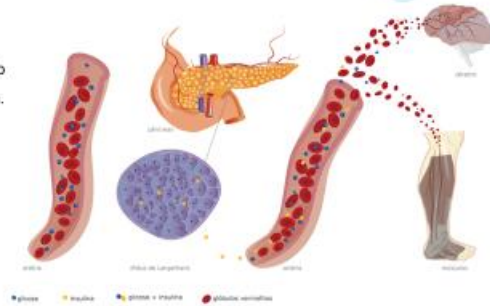


Fig.1. Como atua a insulina da DM tipo 2

02

Antidiabéticos

Antidiabéticos

Tabela 1- Antidiabéticos não insulínicos

Secretogogos da insulina	Sensibilizadores da insulina	Outros
Sulfonilureias	Biguanidas	Inibidores da Glucosidase intestinal α
Derivados da D-Fenilalanina		
Inibidores da DPP-IV	Tiazolidinedionas	Inibidores da SGLT2
Agonistas do receptor GLP-1		

- Os secretogogos de insulina vão **estimular a liberação de insulina**, quer de uma forma direta ou indireta.
- Possuem especial interesse no tratamento da diabetes tipo 2, onde o pâncreas ainda se encontra funcional.

03

Análogos GLP-1

Péptido semelhante ao glucagon (GLP-1)

- O GLP-1 é uma **incretina gastrointestinal**, produzida no intestino.
- Liga-se a recetores específicos presentes nas células β pancreáticas e **promove a liberação de insulina**.
- Para além disso, atrasa o esvaziamento gástrico, inibe a liberação de glucagon e promove uma sensação de saciedade.



Tem um tempo de **semi-vida curto** (1 a 2 minutos), porque rapidamente clivado pela dipeptidil peptidase 4 (DPP-4).

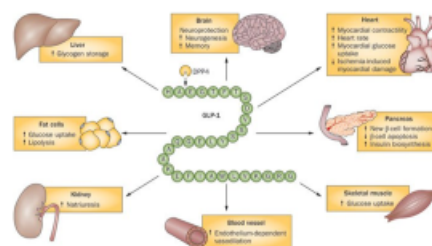


Fig.2- Papel do GLP-1

Análogos GLP-1 no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2



Análogos GLP-1 no tratamento da Diabetes Mellitus tipo 2

Tabela 2- Medicamentos comercializados em Portugal

Nome Comercial	Substância Ativa	Forma Farmacêutica	Dosagem	Administração
Bydureon	Exenatido	Pó e solvente para suspensão injetável de liberação prolongada.	2 mg/0.85ml	Semanalmente
Victoza	Liraglutido	Solução injetável em caneta pré-cheia	0.6mg/0.1ml	Diariamente
Trulicity	Dulaglutido	Solução injetável em caneta pré-cheia	0.75mg/0.5ml 1.5mg/0.5ml	Semanalmente
Ozempic	Semaglutido	Solução injetável em caneta pré-cheia	0.25mg/0.19ml 0.5mg/0.37ml 1mg/0.74ml	Semanalmente

Mecanismo de ação

- Estas moléculas são análogos do GLP-1 obtidos através de um **processo de síntese**.
- Os análogos do GLP-1 vão atuar de uma maneira semelhante à incretina endógena, com a

- Estas moléculas são análogos do GLP-1 obtidos através de um **processo de síntese**.
 - Os análogos do GLP-1 vão atuar de uma maneira semelhante à incretina endógena, com a vantagem de **não serem clivados rapidamente pela DPP-4**.
 - Ativam os receptores GLP-1 presentes nas células β e a pancreática:
 - Promovem um aumento do AMPc e consequentemente promovem uma libertação de insulina;
 - Inibem a secreção de glucagon;
 - Promovem um atraso no esvaziamento gástrico e uma sensação de saciedade.
- Diminuição dos níveis de glucose no sangue

- Promovem um aumento do AMPc e consequentemente promovem uma libertação de insulina:

Carvalho, D., Nunes, J. S., Raposo, J. F., Medina, J. L., Jácome De Castro, J., & Camilho, F. (n.d.). Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2 GLP-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Treatment: What is GLP-1 & Does it Affect Weight & Cognition? Self-learned (n.d.). Retrieved July 18, 2022 from <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119588888.ch10>

04 Ozempic

O que é o Ozempic?

O Ozempic é um medicamento injetável, sujeito a receita médica (MSRM), utilizado:

- Juntamente com uma dieta equilibrada e exercício físico para **melhorar os níveis de glucose sanguíneos** em adultos com diabetes mellitus tipo 2;
- Para reduzir o risco de eventos cardiovasculares maiores, como enfarte agudo do miocárdio (EAM), acidente vascular cerebral (AVC) ou morte em adultos com diabetes mellitus tipo 2 e com doença cardíaca conhecida.



Comercializado em Portugal desde maio de 2021
Apresenta-se em 3 dosagens

Novo Nordisk. (2020). Novo Nordisk (Ozempic® (semaglutina) injection 0.5 mg or 1 mg Savings Card / Novo Nordisk). <https://www.novonordisk.com/pt/ozempic-savings-card.html>

Conselhos utilização

Como devo guardar o Ozempic?



- O Ozempic deve ser **conservado no frigorífico até à primeira utilização**.
- Após a primeira administração de Ozempic, este deve ser armazenado à temperatura ambiente.

Onde devo administrar?

Os melhores locais para a aplicação do Ozempic são o **abdómen**, a parte frontal das **coxas** ou **antebraços**.



RDM - Condições: <https://www.novonordisk.com/pt/ozempic-savings-card.html>
Novo Nordisk. (2020). Novo Nordisk (Ozempic® (semaglutina) injection 0.5 mg or 1 mg Savings Card / Novo Nordisk). <https://www.novonordisk.com/pt/ozempic-savings-card.html>

Conselhos utilização

O que fazer se se esquecer de tomar a sua dose de Ozempic?

Não tome nenhuma dose extra nem aumente a dose para compensar uma dose não tomada.

Caso tiverem se passado 5 dias ou menos desde o dia em que você deixou de tomar sua dose, tome Ozempic® assim que você se lembrar. Tome a dose seguinte no dia regularmente agendado.



Caso tiverem se passado mais de 5 dias desde o dia em que você deixou de tomar sua dose, pule essa dose e tome a sua dose seguinte de Ozempic® como habitualmente, no dia agendado.

Novo Nordisk. (2022). Novo Nordisk. Ozempic® (semaglutina) injetável 0,5 mg ou 1 mg. Novo Nordisk. <https://www.novonordisk.com/pt/pt/ozempic>

Precauções

Alertar o utente que deve informar o seu médico se teve ou tem alguma das seguintes condições médicas:

- Problemas no pâncreas ou rins.
 - História de retinopatia diabética.
 - Se está grávida, a amamentar ou planeia engravidar ou amamentar.
- Deve parar de usar o Ozempic 2 meses antes de planejar engravidar.



Não usar o Ozempic se o doente:

- Tem ou alguém de sua família já teve carcinoma medular da tireoide (CMT);
- Tem uma condição do sistema endócrino chamada de síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM-2);
- É alérgico ao semaglutido ou a qualquer um dos ingredientes de Ozempic.

Novo Nordisk. (2022). Novo Nordisk. Ozempic® (semaglutina) injetável 0,5 mg ou 1 mg. Novo Nordisk. <https://www.novonordisk.com/pt/pt/ozempic>

Efeitos secundários

+ Frequentes



Náuseas e Vômitos



Dores Abdominais



Diarreia e Obstipação

Graves



Pancreatite



Alterações visuais



Insuficiência Renal



Hipoglicemia



Problemas de vesícula

Novo Nordisk. (2022). Novo Nordisk. Ozempic® (semaglutina) injetável 0,5 mg ou 1 mg. Novo Nordisk. <https://www.novonordisk.com/pt/pt/ozempic>

Conselhos para lidar com os efeitos secundários

Os efeitos colaterais mais comuns de Ozempic são **problemas gastrointestinais** como náuseas e diarreia, que normalmente desaparecem com o tempo. No entanto existem algumas atitudes que podem ajudar a minimizar estes efeitos:

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> Fazer refeições menores e mais frequentes; Evitar bebidas e alimentos com alto teor de gordura e de fibras; Consumir alimentos macios e bem cozidos; Mastigar bem a comida; | <ul style="list-style-type: none"> Evitar bebidas carbonatadas, gasosas ou alcoólicas; Beber bastante água; Fazer atividade física leve após as refeições, como, por exemplo, uma caminhada; Evitar deitar-se por 2 horas após uma refeição. |
|--|--|



Novo Nordisk. (2022). *Atividade Intensiva com Ozempic*. <https://www.novonordisk.com/pt/pt/ozempic/>

05

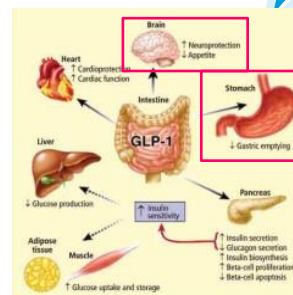
Comparação entre os análogos GLP-1

Perda de peso

A terapia com agonistas do receptor do GLP-1 está associada a **redução de peso** em pacientes com diabetes tipo 2, excesso de peso ou obesos.

- Esta redução de peso parece resultar da **combinação dos efeitos extra-pancreáticos**, a nível do trato gastrointestinal e do sistema nervoso central (sensação de saciedade e atraso no esvaziamento gástrico)
- Parecem estar também relacionados com os **efeitos secundários** que se observa com esta classe de fármacos como é exemplo as náuseas e os vómitos.

O **semaglutido** demonstrou ser **mais eficaz na redução de peso**, quando comparado com os outros fármacos desta classe, bem como demonstrou promover uma maior diminuição da hemoglobina glicada



Capelton, M. S., Canale, A. M., Rabung, J. K., Jansen, A., Pious, H. C., Tadayori, S., Vargha, B., & Mans, M. (2022). Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (BUSTAR 10). *Diabetes & metabolism*, 48(2), 102-111. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2022.01.001>

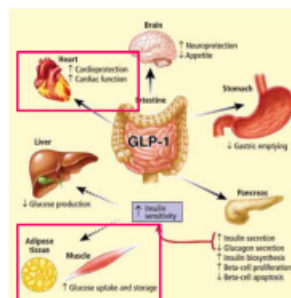
Redução dos riscos cardiovasculares



Está descrito que os agonistas GLP-1 apresentam **efeitos pleiotrópicos desejáveis**, por:

- Promoverem a $\downarrow$ da pressão arterial;
- Melhorarem o perfil lipídico.

O tratamento com agonistas do receptor GLP-1 tem efeitos benéficos a nível cardiovasculares em pacientes com diabetes tipo 2.



Krisnamoorthy, S. L., Park, R., Javed, P. S., Juchacz, K. F., Sattar, N., Perna, D., Kallan, L., Perna, M. C., & McMorris, J. J. (2019). Cardiovascular, metabolic, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 17(10), 774-785. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30202-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30202-2)

Wegovy (semaglutido)



Wegovy é utilizado em conjunto com dieta e atividade física para ajudar as pessoas a perder peso e a mantê-lo sob controlo. É utilizado em adultos com:

- um IMC $\geq$ a 30 kg/m² (obesidade)
- um IMC $\geq$ 27 kg/m² mas < 30 kg/m² (excesso de peso), que tenham problemas de saúde relacionados com o peso (tais como diabetes, tensão arterial elevada, níveis anormais de gordura no sangue, problemas respiratórios durante o sono denominados «apneia obstrutiva do sono» ou antecedentes de ataque cardíaco, AVC ou problemas nos vasos sanguíneos).



Aprovado pela EMA em
janeiro de 2022

ROM Wegovy

Curiosidade



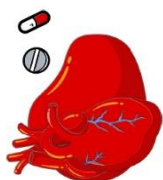
Rybelsus (semaglutido)

- Primeiro análogo do GLP-1 oral
- **Forma Farmacêutica:** Comprimidos
- Apresenta 3 dosagens:
 - Semaglutido 3 mg
 - Semaglutido 7 mg
 - Semaglutido 14 mg
- Já se encontra **aprovado** mas ainda não é comercializado



ROM Rybelsus <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/CTX/rybelsus/rybelsus-3-mg-tablets/rybelsus-7-mg-tablets/rybelsus-14-mg-tablets>

Jardiance e Forxiga no tratamento da Insuficiência Cardíaca



Estima-se que a Insuficiência Cardíaca afete cerca de **400 mil** portugueses.

O que é a Insuficiência Cardíaca?

A Insuficiência Cardíaca (IC) é a **incapacidade do coração bombear sangue** para o organismo na quantidade necessária para satisfazer as suas necessidades.

É uma das causas mais frequentes de internamento hospitalar e tem uma elevada mortalidade.

Causas:

Principais causas

- Doença das artérias coronárias (ex. enfarte)
- Hipertensão arterial.

Menos frequentes

- Doenças das válvulas cardíacas;
- Doenças que atingem o músculo cardíaco;
- Malformações congénitas

Principais Sintomas



Cansaço excessivo Falta de ar Edema

INIBIDORES SGLT2

Os **Inibidores SGLT2** são utilizados para o **tratamento da diabetes tipo 2** por aumentarem a eliminação de glucose na urina e, consequentemente, diminuir os níveis de glucose no sangue. Esta inibição para além da diminuição da glicemia, gera importantes efeitos no organismo, como:

- Perda de peso;
- Melhoria da função endotelial;
- Redução dos níveis de hemoglobina glicada.

Como prevenir ou evitar a IC?

A Insuficiência Cardíaca evita-se **prevenindo as doenças cardiovasculares**. Para isso, deve-se manter um estilo de vida saudável e controlar os fatores de risco.



Não fumar

- Evitar o excesso de peso e sedentarismo
- Controlar a hipertensão arterial
- Controlar a diabetes
- Controlar a dislipidemia

Fármacos no tratamento da IC

- Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina
- Inibidor do recetor da angiotensina/neprilissina (ARNI)
- Beta-bloqueadores
- Antagonista do recetor mineralocorticoide (MRA)
- Diuréticos (1º escolha na presença de edema)

- **Inibidores SGLT2** (recente)

Inibidores SGLT2 comercializados em Portugal:

- Canagliflozina (Invokana®)
- Ertugliflozina (Steglatro®)
- Dapagliflozina (Forxiga®)
- Empagliflozina (Jardiance®)



O **Jardiance** e o **Forxiga** são os dois fármacos desta classe aprovados para o tratamento da IC.

Recentemente esta classe tem sido utilizada no tratamento da Insuficiência Cardíaca Crónica com fração de ejeção reduzida em **pacientes com e sem diabetes tipo 2**.

Porque são estes fármacos utilizados na IC?

Em doentes com insuficiência cardíaca, os efeitos dos inibidores da SGLT2 no organismo são complexos e promovem a redução dos sintomas de congestão



O estudo global Dapa Heart Failure Trial, que envolveu 4.744 pacientes de 20 países com IC sintomática ou fração de ejeção reduzida, diabéticos ou não, demonstrou que a dapagliflozina (Forxiga) **reduz**:

- Em **26%** a morte cardiovascular e sintomas de piora da IC, quando em associação com outros fármacos;
- Em **18%** a morte cardiovascular e em **30%** os sintomas de piora de IC, quando tomado isoladamente;

Somados todos esses fatores, a diminuição da morte por qualquer causa foi reduzida em **17%** no grupo que recebeu a medicação, independentemente de o paciente ser diabético ou não.

Os inibidores de SGLT2 reduzem a glucose no sangue em doentes com diabetes mellitus, mas não em doentes sem diabetes mellitus tipo 2.

Quais os benefícios da utilização desta classe na IC?

Em doentes com insuficiência cardíaca, demonstrou-se que os inibidores da SGLT2 **reduzem as hospitalizações relacionadas com insuficiência cardíaca, prolongam a vida, previnem problemas renais e melhoram a tolerância ao exercício e a qualidade de vida.**

Efeitos Secundários dos Inibidores SGLT2:

- Infecções micóticas genitais e do trato urinário → nos doentes diabéticos
- Hipotensão (devido a ligeira diurese osmótica)
- Perda de peso
- Sintomas inespecíficos tais como:

SUSPENDER de imediato!!!
Náuseas, vômitos, anorexia, dores abdominais, sede excessiva, fadiga ou sonolência invulgar → **cetoacidose euglicémica**



Realizado por: Cláudia Ribeiro

Estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacéuticas pela Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Anexo 3: Tabela opções terapêuticas atuais para tratamento da conjuntivite alérgica.^{5,7,8}

Classe	Mecanismo de alívio dos sintomas	Notas	Exemplos
Anti-histamínicos tópicos	Bloqueiam os recetores de histamina, inibindo a ação dos mediadores pro-inflamatórios.	→ Garantem um alívio mais imediato que os anti-histamínicos orais; → São eficazes, mas não devem ser usados por mais de 6 semanas sem orientação médica; → Bom perfil de segurança mesmo em crianças.	Emedastina Levocabastina
Descongestionantes tópicos	Atuam nos recetores α -adrenérgicos, localizados a nível das arteríolas da conjuntiva, produzindo vasoconstrição com consequente redução da vermelhidão e edema.	→ Não devem ser usados por períodos superiores a 3 dias.	Oximetazolina Fenilefrina Tetrisolina
Estabilizadores dos mastócitos	Inibem a desgranulação dos mastócitos limitando a libertação de mediadores pro-inflamatórios.	→ Possuem uma eficácia máxima após 5 a 14 dias de tratamento consecutivo; → Estes fármacos são usados para prevenir o aparecimento de sintomas, sendo por isso uma opção profilática; → O tratamento deve ser iniciado 2 a 4 semanas antes da época sazonal de pólenes.	Nedocromil Ácido cromoglicólico Ácido espaglúmico
Anti-histamínicos com propriedades estabilizadoras de mastócitos	Possuem duas ações: • Bloqueio dos recetores de histamina; • Inibição da desgranulação dos mastócitos.	→ Possuem um início de ação rápido e devem-se administrar 2x por dia, durante, pelo menos, duas semanas.	Azelastina Epinastina Olopatadina Cetotifeno
Combinação de descongestionantes e anti-histamínicos	Ação vasoconstritora + ação anti-histamínica	→ Esta associação minimiza o prurido e alivia a vermelhidão, no entanto não deve ser utilizada por mais de 14 dias, devido ao efeito <i>rebound</i>.	Nafazolina e feniramina em associação com antazolina
Anti-inflamatórios não esteroides	Exercem a sua ação por bloqueio da via das ciclooxigenases, limitando a formação de mediadores inflamatórios.	→ O seu uso promove uma redução na produção de muco, na infiltração celular e no eritema resultando no alívio do prurido, da hiperémia e da inflamação.	Diclofenac Cetorolac Flurbiprofeno
Corticosteroides	Reduzem os sinais e sintomas oculares devido aos seis efeitos anti-inflamatório por atenuação da atividade das células inflamatórias.	→ São a terapêutica mais efetiva em doentes com sintomas refratários; → O seu uso restringe-se a situações ocasionais com tratamentos de curta duração (3-5 dias) e monitorização médica.	Dexametasona, Fluorometolona, Prednisolona Rimexolona
Anti-histamínicos orais	Bloqueiam os recetores de histamina, inibindo a ação dos mediadores pro-inflamatórios.	→ São muitas vezes utilizados na conjuntivite alérgica associada a sintomas não oculares; → São usados em utentes que apresentem rinite e prurido generalizado.	Cetirizina Desloratadina Ebastina Levocetirizina, Bilastina

Anexo 4: Certificado ICH Boas Práticas Clínicas E6 (R2)



Hereby Certifies that
CLARISSE RIBEIRO
has completed the e-learning course
**ICH BOAS PRÁTICAS
CLÍNICAS E6 (R2)**

with a score of

100%

on

09/02/2022

This e-learning course has been formally recognised for its quality and content by the following organisations and institutions

*This ICH E6 GCP Investigator Site Training meets the Minimum Criteria for ICH GCP Investigator Site Personnel Training identified by **TransCelerate BioPharma** as necessary to enable mutual recognition of GCP training among trial sponsors.*



Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

Certificate Number 7caf1671-dde1-4d32-8283-5c3406cf6356 Version number 1

Anexo 5: Formulação de levotiroxina 0,5%

Formulação levotiroxina 0,5%

Doente: Neonato (28 dias)

Solução ou suspensão de levotiroxina 5mg/mL.

- Formulação
- Modo de Preparação
- Controlo da qualidade

Informação:

A levotiroxina é pouco solúvel em água, pelo que a forma farmacêutica a preparar será uma **suspensão**.^{27,28} Uma suspensão é uma forma farmacêutica líquida que contém partículas sólidas dispersas num veículo líquido.

A forma de levotiroxina utilizada é a levotiroxina sódica.^{27,28}

Segundo artigos consultados, a levotiroxina possui uma estabilidade máxima a pH= 8, ocorrendo diminuição desta estabilidade conforme ocorre uma diminuição do pH. Deste modo na formulação será interessante a adição de um corretor de pH como é o caso do citrato sódico ou do fosfato monossódico.³⁰

Formulação³⁴

Levotiroxina 0.5% (50mg)
Citrato Sódico q.b
Gel de metilcelulose.....q.b para 100 mL

Gel de metilcelulose

Metilcelulose 1% (1000 mg)
Água purificada q.b até 100 mL

Uma vez que esta formulação é para um neonato, ela deve ser simples e com o mínimo de excipientes possíveis. Deste modo, não adicionei nem edulcorantes, nem corantes, nem aromatizantes uma vez que são desnecessários nas formulações para neonatos.³³

Uma vez que esta formulação contém água, deveria ter na sua composição um conservante para evitar o crescimento microbiológico. No entanto não adicionei conservantes pois estes não estão indicados em formulações destinadas a neonatos, uma vez que estes não os conseguem eliminar devido à imaturidade do sistema.

Poderia ser usado o propilparabeno como conservante, com o cuidado que não poderia exceder a quantidade de 2 mg/kg/ dia.³¹⁻³³

As suspensões necessitam de um viscosificante que permita facilidade em retirar a dose a administrar mas também dificultem a sedimentação das partículas. O viscosificante que escolhi foi a metilcelulose, que é um viscosificante “ativo” na gama de pH (6-8), que se encontra dentro da gama de estabilidade da levotiroxina. A escolha deste viscosificante também teve por base a informação de que para neonatos um dos veículos indicado para preparações líquidas é o gel de metilcelulose a 1% sem conservantes.^{32,33}

A glicerina também poderia ser uma opção de viscosificante, visto que esta possui características viscosificante, edulcorantes e conservantes. No entanto não poderia exceder 1 a 1.5g/ Kg de peso do neonato para não originar reações adversas como: cefaleias, mucosite no estômago, diarreia e distúrbios eletrolíticos.

Como corretor de pH o escolhido foi o citrato sódico, uma vez que este tampão é que normalmente tampona nesta gama de pH.³²

Modo de preparação³⁴

1. Verificar o estado de limpeza do material a utilizar.
2. Preparar previamente o gel de metilcelulose por dispersão da metilcelulose em água aquecida a $\pm 60^{\circ}\text{C}$.
3. Pulverizar o número de comprimidos de levotiroxina correspondentes à quantidade de levotiroxina pretendida.
4. Suspender a substância ativa no gel de metilcelulose.
5. Verificar pH (pH entre 7 e 9) e se necessário adicionar o citrato sódico. Mexer e verificar o pH repetindo este passo até obter o pH pretendido.
6. Transferir a solução para proveta rolhada.
7. Agitar até a obtenção de uma suspensão homogénea.
8. Lavar o material.

Controlo da Qualidade³²

- Garantir que a preparação está de acordo com a definição de suspensão;
- Verificação do volume final (100 mL $\pm$ 5%)
- Características organolépticas (cor, odor, aspeto)
- pH (segundo o Formulário Galénico Português a verificação do pH é obrigatório nas formas farmacêuticas líquidas)

Caso sejam feitos lotes:

- Velocidade de sedimentação
- Viscosidade
- Densidade Relativa
- Controlo microbiológico

Notas:

O prazo de utilização de soluções e suspensões é de 14 dias a $2-8^{\circ}\text{C}$, se não forem realizados estudos de estabilidade. No entanto a levotiroxina é instável por isso o prazo de utilização que se daria a esta preparação seriam 8 dias.²⁹



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 2022

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