U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

André Alberto Alves Gaspar Couto Seixas

M

2021-2022

Relatório de Estágio Curricular

André Alberto Alves Gaspar Couto Seixas

Farmácia Santo António

Janeiro de 2022 a Fevereiro de 2022 e Maio de 2022 a Julho de 2022

Centro Hospitalar Universitário de São João

Março de 2022 a Abril de 2022

Relatório apresentado para a obtenção do grau de

Mestre em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Professora Doutora Susana Casal

Monitor Farmácia comunitária: Dra. Maria João Trabulo

Monitor Farmácia hospitalar: Dra. Ana Luísa Pereira

Setembro de 2022

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 20 de Setembro de 2022

André Alberto Alves Gaspar Couto Seixas

Agradecimentos

Agora que se avizinha o término deste longevo e árduo caminho que constitui o Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, não poderia deixar de me sentir grato por toda esta jornada, feita não só de momentos e experiências incríveis, mas especialmente de Pessoas que levo para a vida. Foram 5 anos pautados pela azáfama e desafios do dia-a-dia e saio com a sensação de que, sem dúvida, aqui vivi muitos dos melhores momentos e anos da minha vida.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por se tornar casa. À Comissão de Estágio e, em especial, à minha tutora, Professora Doutora Susana Casal, obrigado por se demonstrar sempre disposta a ajudar e orientar sempre que necessário, nesta reta final. À restante equipa multidisciplinar que compõe esta Nossa casa, um obrigado por sempre me motivarem a elevar o patamar e a almejar a excelência, através de todos os conhecimentos e lições transmitidas.

Aos Serviços Farmacêuticos do Hospital São João, onde me senti integrado desde o primeiro minuto, e, em especial, à valência da Validação Farmacêutica, o meu muito obrigado por me terem aberto os horizontes e proporcionado uma experiência tão enriquecedora e recompensante. À minha monitora, Dra. Ana Luísa, tenho a agradecer não só todos os conselhos e ensinamentos dados, como também toda a preocupação e atenção demonstradas para comigo, assim como a forma como sempre me fez sentir integrado e útil, acreditando sempre em mim e depositando confiança no meu trabalho. À Dra. Inês Resende e à Dra. Paula Oliveira, agradeço a forma como me desafiaram a encontrar respostas às problemáticas que surgiam no dia-a-dia e por me motivarem sempre a ter brio naquilo que criamos e desenvolvemos. À Dra. Susana Fraga, obrigado por me proporcionar e planear o estágio de uma forma tão cordial e estruturada, e por estar sempre disponível quando necessário. Aos restantes membros da equipa da Validação Farmacêutica e do Hospital São João, um obrigado especial por me fazerem sentir em casa e por terem ajudado, de alguma forma, à minha formação enquanto profissional e pessoa. Um obrigado, ainda, ao meu amigo (Dr.) Márcio, por todo o companheirismo e por me ter acompanhado ao longo deste período de estágio hospitalar.

À Farmácia Santo António de Rio Meão, obrigado por estes quatro meses que tiveram um tanto de desafiante, quanto de gratificante. À Dra. Maria João obrigado pela oportunidade e pelos desafios que sempre me incentivou a ultrapassar. Ao Dr. Élio, tenho a agradecer toda a mentoria e ensinamentos transmitidos, assim como a incansável forma como sempre zelou por mim no dia-a-dia e me motivou sempre a evoluir. À Dra. Ludomila, à Dra. Daniela e à Dra. Raquel, um obrigado especial por sempre puxarem por mim e, mesmo com os seus dias preenchidos por tarefas, sempre estarem lá para me ensinar algo novo ou para me ampararem quando algo corria menos bem. À Dra. Ana Margarida, obrigado por todo o companheirismo e por me ter ajudado tanto a integrar, tendo sempre uma palavra amiga para dar. Ao Filipe, à Juliana e a todos os restantes membros da Farmácia, obrigado por tudo e por terem ajudado a esculpir o profissional de saúde que um dia pretendo ser.

A todas as amizades que marcaram o meu caminho nesta faculdade, obrigado por estarem lá, nos bons, nos maus, em todos os momentos. Aos MK: ao Bruno, ao Sapo, ao Duarte ao Nuno, ao Loureiro, ao Rafa, à Vanessa e à Mafalda, obrigado por terem sido indispensáveis a este percurso e por estarem sempre do meu lado. Por todos os almoços na "churrs", por todas as noites mal dormidas na casa do povo, por todos os BB's e por todas as aventuras vividas. Obrigado, não só por se terem cruzado comigo, mas, essencialmente, por terem ficado e por personificarem o famoso "Porto d'abrigo" que é a nossa invicta. Aos meus padrinhos, Mafalda e Ricardo, um obrigado do tamanho do mundo por me guiarem nesta aventura e por serem sempre o ombro amigo que precisava. Aos meus afilhados, Tatiana e Tiago, que orgulho tenho em vocês, espero que singrem tanto na vida quanto merecem. À Ritinha, à Neiva, à Mariana Lucas e à Maria Araújo, obrigado por todos os famosos lanchinhos e por tudo o que vivemos nestes 5 anos, vocês também são casa e levo-vos para a vida. A todas as restantes amizades que construi nesta faculdade, Horácio, Inês Lascasas e tantos outros, obrigado por terem, de alguma forma, contribuído para este caminho e por o tornarem tão bonito. Aos meus amigos de sempre, fora do círculo da faculdade, obrigado por continuarem a ser a presença assídua que sempre foram e que preciso. Ao Gu, ao Freixo, ao Bruno, ao Dinis, à Joana, à Kikas, à Becas, ao Chico, ao Champi e ao Pedro, obrigado por toda a amizade que resiste, e sempre vai resistir, ao tempo e a qualquer mudança.

Por fim, à família, que será sempre o abrigo da tempestade, obrigado por tornarem possível tudo isto e por me fazerem sentir a pessoa mais afortunada do mundo. Aos meus avôs António e Gaspar, obrigado por me terem inspirado desde tenra idade a ser uma pessoa melhor todos os dias. Sei que, onde quer que estejam, estão orgulhosos do vosso neto. Às minhas avós Guigui e Palmira, obrigado por serem a casa que tantas vezes precisei e continuo a precisar, e por fazerem tudo ao vosso alcance para me ajudar. Aos meus tios Tó e Liliana, obrigado por olharem sempre por mim e me protegerem sempre que preciso. Aos meus Pais, nunca as palavras vão ser suficientes para vos agradecer toda a vida que me dão e tudo o que fizeram, fazem e sei que vão fazer por mim. Obrigado por serem o meu exemplo, todos os dias. À minha irmã, sempre na sua índole típica, obrigado por seres o apoio que preciso, mesmo quando nem te apercebes. Por último, à minha Mi, um obrigado imensurável àquela que é pessoa mais especial que esta etapa me trouxe, palavras nunca vão permitir exprimir aquilo que me fazes sentir. A pessoa que me faz ver o mundo de outra forma, que me inspira a ser melhor, que me motiva a transpor qualquer obstáculo e me faz sonhar, mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigado por me mostrares o lado mais bonito da vida e por estarmos sempre lá um para o outro, incondicionalmente.

Termina mais uma etapa e parto agora para um novo ciclo. Vou com o coração pleno, ciente de que desfrutei ao máximo desta etapa, com aqueles a quem chamo de "os meus", e sabendo que tenho uma casa(s) para onde posso sempre regressar e à qual(ais) regressarei com certeza.

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto vê o seu culminar na forma de um estágio curricular de, aproximadamente, seis meses, sendo este, muitas vezes, o primeiro contato dos futuros farmacêuticos com a sua profissão futura. Este visa aplicar e realizar a integração, na vida real, de todo o domínio teórico e técnico-científico adquirido ao longo dos nove semestres antecedentes (e de toda uma vida escolar).

No período em que decorreu o estágio curricular deste presente documento, a pandemia COVID-19 começava já a perder (felizmente) a força, no entanto toda a adaptação diária e os desafios do quotidiano que surgiram derivados da mesma, me fizeram compreender, ainda mais, o papel chave que o farmacêutico ocupa na saúde em Portugal, sendo muitas vezes o primeiro (e único) profissional de saúde disponível às populações mais desfavorecidas e descentralizadas.

O presente relatório propõe-se, então, a resumir e relatar aquelas que foram as atividades que realizei e os temas que abordei ao longo destes seis meses de estágio curricular, na Farmácia Santo António (Rio Meão, Santa Maria da Feira) e no Centro Hospitalar Universitário de São João (Porto). O documento encontra-se divido em duas partes (Parte 1 e Parte 2) e a primeira dessas encontra-se dividida em duas secções (A e B).

A Parte 1 – Secção A, corresponde ao estágio de farmácia comunitária e começo por fazer uma breve descrição cronológica das atividades gerais desempenhadas na Farmácia Santo António e do funcionamento diário da mesma. Inclui ainda algumas atividades desenvolvidas ao longo do estágio curricular, nomeadamente, a substituição de certos medicamentos estrangeiros não disponíveis em Portugal, uma participação num rastreio e, ainda, uma ação de sensibilização numa escola.

A Parte 1 – Secção B, corresponde ao estágio de farmácia hospitalar e está estruturada de maneira idêntica à secção homóloga de farmácia comunitária, expondo primeiro uma breve contextualização do hospital, do seu quotidiano e da cronologia de atividades desempenhadas, seguida da descrição de algumas atividades desenvolvidas. Estas, incluem uma apresentação sobre Validação Farmacêutica, uma investigação sobre possível instilação de antituberculosos e, ainda, a produção de material informativo e de arquivo sobre vários temas.

Finalizando com a Parte 2, esta compreende dois temas de desenvolvimento realizados durante o meu estágio na Farmácia Santo António. O primeiro, objeto de uma formação interna à equipa da farmácia, propõe-se a explorar a nova indicação terapêutica para a Insuficiência Cardíaca do antidiabético Empagliflozina. O segundo, pretende desmistificar a relação entre o fármaco antiacneico Isotretinoína e o aparecimento/desenvolvimento de Depressão, explorando esta relação ainda muito dúbia deste binómio.

Índice Geral

Declaração de Integridade i

Agradecimentos ii

Resumo iv

Lista de Abreviaturas viii

Parte 1. Atividade desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular 1

Secção A – Farmácia Comunitária 1

1 – Contextualização do Estágio Curricular. 1

2 – Cronograma e a sua explicação 2

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas 4

Atividade 1: Substituição de medicamentos estrangeiros não comercializados em Portugal por alternativas similares. 4

Atividade 2: Participação num rastreio promovido pelo Instituto de Emprego e Formação Profissional da região de Entre o Douro e Vouga. 6

Atividade 3: Sensibilização sobre o Sol numa escola de Rio Meão. 8

Secção B – Farmácia Hospitalar 10

1 – Contextualização do Estágio Curricular. 10

2 – Cronograma e a sua explicação 11

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas 13

Atividade 1: Apresentação sobre Validação Farmacêutica na UCI. 13

Atividade 2: Investigação de possível uso de antimicrobianos com ação antituberculosa, para instilação/irrigação após uma cirurgia. 15

Atividade 3: Pesquisas bibliográficas e desenvolvimento de material de consulta. 16

Parte 2. Temas de Desenvolvimento 19

Tema de Desenvolvimento I - Formação Interna – Empagliflozina: Antidiabético para o tratamento da Insuficiência Cardíaca? 19

1) Introdução 19

1.1) Escolha do Tema de Desenvolvimento 19

1.2) Objetivos do Tema de Desenvolvimento (e Método de Intervenção) 20

2) A Insuficiência Cardíaca 21

2.1) Etiologia, Sintomas e Sinais 21

2.2) Classificação e Terminologia 22

2.3) Fisiopatologia 22

3) A origem da Empagliflozina e dos Inibidores do Co Transportador de Sódio-Glicose de tipo 2 24

4) A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca 24

4.1) Contextualização da nova indicação terapêutica da Empagliflozina para a Insuficiência Cardíaca 24

4.2) Ensaios Clínicos para aprovação da indicação terapêutica da Empagliflozina para a Insuficiência Cardíaca 25

4.2.1) EMPEROR-Reduced 25

4.2.2) EMPEROR-Preserved 27

4.3) Potenciais Mecanismos de Ação responsáveis pelos benefícios da Empagliflozina na Insuficiência Cardíaca 28

4.3.1) Inibição do Trocador de Sódio-Hidrogénio de tipo 1 cardíaco (NHE1) 28

4.3.2) Melhoria das Condições de Carga Ventricular 29

4.3.3) Otimização do Metabolismo Energético Cardíaco 30

4.3.4) Outros Mecanismos Propostos 31

5) Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca: Posicionamento da Empagliflozina (e dos iSGLT2's) nas *Guidelines* Internacionais Europeias 32

6) Pontos-chave e Conclusão 33

Tema de Desenvolvimento II – Isotretinoína e Depressão: Mito ou Fator Causal? 34

1) Introdução 34

1.1) Escolha do Tema de Desenvolvimento 34

1.2) Objetivos do Tema de Desenvolvimento 34

2) A Acne e a Depressão 35

2.1) Acne 35

2.2) A Depressão 36

2.3) A Ponte entre a Acne e a Depressão 37

3) A Isotretinoína 38
4) O Controverso Binómio Isotretinoína - Depressão 39
4.1) Cronologia de Eventos 39
4.2) Possíveis Vias Biológicas e Mecanísticas 40
4.2.1) Neurogénese do Hipocampo 40
4.2.2) Atividade do Córtex Orbitofrontal 41
4.2.3) Sistemas Serotoninérgicos e Dopaminérgicos 41
5) A Evidência 42
5.1) Algumas Considerações 43
5.2) O que nos diz a Evidência na Literatura 43
6) Pontos-chave e Conclusão 46
Considerações Finais 47
Bibliografia 48
Anexos 55

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na FSA. 2
Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular no CHUSJ. 11

Índice de Figuras

Figura 1 - Esquema ilustrativo do mecanismo envolvendo inibição de NHE1. Retirada de (81). ... 29
Figura 2 - Comparação dos efeitos hemodinâmicos exercidos pela Empagliflozina (b) e diuréticos tradicionais (c). Retirada de (83) 30

Índice de Anexos

Anexo I - Material desenvolvido para o grupo da pré-escolar da Sensibilização sobre o Sol numa escola de Rio Meão. 55

Anexo II - Material desenvolvido para os dois grupos do ensino básico de 1º ciclo da Sensibilização sobre o Sol numa escola de Rio Meão. 56
Anexo III - Lista de formações assistidas durante o estágio no CHUSJ..... 57
Anexo IV - Certificado do curso e-learning sobre "ICH Good Clinical Practice E6 (R2)" realizado no site da "The Global Health Network". 58
Anexo V - Apresentação em formato *PowerPoint* sobre Validação Farmacêutica na UCI. 59
Anexo VI - Ficha Técnica elaborada sobre o fármaco Kaftrio®. 64
Anexo VII - Sugestão de informação para a elaboração de um Folheto Informativo sobre o fármaco Kaftrio®. 66
Anexo VIII - Excerto demonstrativo (onde estão presentes 8 de 34 páginas totais) do documento *word* elaborado sobre a Terapêutica Inalatória. 67
Anexo IX - Excerto demonstrativo (onde estão presentes 8 de 36 fármacos compilados na versão original completa) do documento *excel* elaborado com a compilação de informação sobre Fármacos para a Enxaqueca e o seu uso na Preconceção, Gravidez e Aleitamento..... 69
Anexo X - Apresentação em formato *PowerPoint* sobre "Empagliflozina: Antidiabético para a Insuficiência Cardíaca?". 70
Anexo XI - Classificação Funcional da NYHA para avaliar a severidade da IC. 85
Anexo XII - Classificação conjunta da ACC/AHA para avaliar a progressão da IC..... 85

Lista de Abreviaturas

ACC - American College of Cardiology

AHA - American Heart Association

AKT1-3 - RAC serine/threonine-protein kinase 1-3

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil

AVC - Acidente Vascular Cerebral

BIRC2 ou 5 - Baculoviral IAP repeat-containing protein 2 ou 5

CFT - Comissão de Farmácia e Terapêutica

CHUSJ - Centro Hospitalar Universitário São João (Hospital São João)

CI – Intervalo de Confiança

CV - Cardiovascular

DCV - Doenças Cardiovasculares

DPI - Inaladores de Pó Seco

EAM - Enfarte Agudo do Miocárdio

FEFO - "*First-Expired, First-Out*

FQ - Fibrose Quística

FSA - Farmácia Santo António

GLUT 1 - Transportador da Glicose do tipo 1

HIC - Hospitalização devido a Insuficiência Cardíaca

HR – Hazard Ratio

IC – Insuficiência Cardíaca

ICFEi - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária

ICFEp - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada

ICFEr - Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida

IEFP - Instituto de Emprego e Formação Profissional

iECA - Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina

iSGLT2 - Inibidores do Co Transportador de Sódio-Glicose do tipo 2

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MPS – Medicamentos e Produtos de Saúde

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NHE1 - Trocador de Sódio-Hidrogénio de tipo 1 cardíaco

NOS2 - Sintetase de Óxido Nítrico 2

NYHA - New York Heart Association

PAM – Pressão Arterial Média

PCNE - *Pharmaceutical Care Network Europe*

PIM - Preparação individual de medicação

pMDI - Inaladores pressurizados doseáveis

PRM - Problema Relacionado com o Medicamento

RCM - Resumo das Caraterísticas do Medicamento

RPT - Resistência Periférica Total

RPTOR - Proteína de Regulação mTOR (RPTOR)

SF - Serviços Farmacêuticos

SPF - Fator de Proteção Solar

TI - Terapêutica Inalatória

UCI - Unidade de Cuidados Intensivos

XIAP - *X-linked inhibitor of apoptosis*

Parte 1. Atividade desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do Estágio Curricular.

O estágio, ao qual este relatório diz respeito, foi realizado na Farmácia Santo António (FSA), em Rio Meão, durante dois períodos, o primeiro dos quais entre 10 de Janeiro de 2022 e 28 de Fevereiro de 2022 e o segundo entre 9 de Maio de 2022 e 11 de Julho de 2022.

Durante este período de 4 meses no total, fui orientado pela Dra. Maria João Trabulo (Diretora Técnica) e os restantes membros da equipa da FSA, que sempre se demonstraram prestáveis e zelosos no que toca à minha formação. Além de mim, durante a minha permanência na FSA, a equipa era formada por farmacêuticos, técnicos auxiliares de farmácia, enfermeiros, uma colaboradora para o serviço *Moving* e uma estagiária do curso de Ciências Farmacêuticas. Na FSA são utilizados, como sistemas informáticos, o Sifarma®2000 e o Sifarma®MA (desenvolvidos pela Glintt®) e para auxílio à dispensa de dispensa de medicamentos e produtos de saúde (MPS), a FSA encontra-se munida de um robô farmacêutico da Gollmann®.

A FSA encontra-se aberta ao público todos os dias (com exceção de algumas datas específicas) das 8h às 24h no concelho de Santa Maria da Feira. Esta possui uma localização privilegiada, na medida em que se encontra a menos de 10 minutos de automóvel do Hospital São Sebastião – Centro Hospitalar de Entre o Douro e Vouga (Hospital da região) e se encontra à face de uma das artérias principais do concelho (situando-se a meio caminho entre as cidades de Santa Maria da Feira e Espinho), tendo, por si só, o concelho já uma elevada densidade populacional. Isto, permite que a FSA seja requisitada por utentes de todos os estratos sociais e de diversas localizações.

Além disto, a FSA está inserida no coração de uma freguesia com 4814 habitantes, dos quais 1030 (21%) têm idade superior a 65 anos (1), tendo, portanto, também um leque elevado de utentes habituais locais, uma grande parte com idade avançada. A distância pedonal da FSA encontram-se várias clínicas médicas, consultórios de dentistas, uma escola primária local, o centro de saúde local, diversos estabelecimentos comerciais e religiosos, e áreas residenciais.

Relativamente aos serviços fornecidos pela FSA, além do atendimento e dispensa de MPS tradicional, a mesma possui realização de testes rápidos de antigénio para covid-19 (TRAg), medição de parâmetros bioquímicos (Determinação de Colesterol total, Triglicerídeos, Glicémia, entre outros), medição de pressão arterial, preparação de medicamentos manipulados, preparação individual de medicação (PIM) para lares e centros de dia, serviço de enfermagem (incluindo prestação de primeiros socorros, administração de injetáveis e vacinas) e serviço de entregas ao domicílio (Serviço *Moving*).

2 – Cronograma e a sua explicação.

Iniciei o meu estágio na FSA no dia 10 de Janeiro de 2022 e após uma breve apresentação ao espaço e aos membros da equipa presentes na ocasião, iniciei de imediato as minhas funções na farmácia, sendo que as mesmas, ao longo do estágio, estão sumariadas na tabela 1. Nessa altura, de forma a servir de iniciação ao contacto com utentes e com o sistema informático, e com o intuito de apoiar uma área crítica nessa época, comecei por dar apoio ao serviço de TRAg para covid-19.

Tabela 1 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular na FSA.

Não realizei, no período referente.

Observei ou realizei em conjunto com um membro da FSA.

Realizei autonomamente, com supervisão.

Atividades	Janeiro	Fevereiro	Maio	Junho	Julho
Ambientação à FSA					
Uso do sistema informático					
Apoio ao serviço TRAg					
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento e reposição de stocks					
Controlo dos prazos de validade					
Processamento de receituário					
Atendimento e dispensa de MPS					
Determinação de parâmetros bioquímicos					
Preparação de medicamentos manipulados					
PIM					
Apoio ao serviço *Moving*					
Desenvolvimento de atividades					
Realização do Projeto I					
Realização do Projeto II					

Nesse mesmo período, comecei a iniciar outras funções, nomeadamente na receção e conferência de encomendas e no armazenamento e reposição de stocks, esta última segundo o modelo

"*First-Expired, First-Out"* (FEFO), o qual preconiza a colocação dos produtos com menor prazo de validade à frente. Ambas as atividades mencionadas, foram uma constante durante todo o meu estágio na FSA e permitiram familiarizar-me com o espaço físico da farmácia e perceber quais os produtos que tinham mais movimentação no dia-a-dia da FSA. Num primeiro momento, realizei estas atividades com ajuda/supervisão e depois, ao longo do tempo, comecei a realizá-las de forma autónoma, diariamente.

Após este período inicial, tive a oportunidade de iniciar outras atividades, nomeadamente realizar a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, como a determinação do colesterol total, glicémia, pressão arterial, entre outros. Inicialmente apenas observei a realização das várias medições e, um tempo depois, comecei a ser eu próprio a realizar as medições (com supervisão) e a aconselhar os utentes em relação à manutenção de um estilo de vida saudável e à adesão às terapêuticas farmacológicas que tinham instituídas.

Além disso, também comecei desde cedo a dar apoio ao serviço *Moving*, sendo que este me permitiu aprofundar e aperfeiçoar o uso do sistema informático, uma vez que me permitia "simular" atendimentos (aquando da preparação dos pedidos das encomendas) sem que o utente estivesse realmente presente. Outro serviço que também tive a oportunidade de observar ao longo de todo o estágio, foi a preparação de vários medicamentos manipulados, no entanto não tive a oportunidade de realizar nenhum autonomamente, uma vez que este tipo de serviço não tinha um grande volume de requisição na FSA, daí não ser um serviço realizado com muita periodicidade.

Outro serviço no qual participei foi na PIM para dois lares com os quais a FSA tem protocolos. Nesta atividade deslocávamo-nos aos lares e realizávamos a reembalagem semiautomática e organização de medicações sólidas para a semana inteira de cada utente, segundo os regimes terapêuticos de cada um. Esta atividade foi, também, uma constante ao longo do meu estágio na FSA, sendo que, em média, realizava esta atividade uma vez a cada duas semanas, sempre com as orientações de um responsável.

Por último, no que toca ao atendimento tradicional ao público e dispensa de MPS, num período provisório, comecei por observar um número considerável de atendimentos de outros farmacêuticos da FSA. Após este período de observação, comecei a realizar alguns atendimentos pontuais, sempre com a ajuda de um farmacêutico da FSA, nomeadamente atendimentos mais simples, que apenas necessitassem da dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) com receitas eletrónicas. Com o avançar do estágio comecei a realizar atendimentos, de forma autónoma, que envolviam, também, aconselhamento e indicação farmacêutica, na forma de dispensa de Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM) e outros produtos de saúde, não dispensando recorrer ao auxílio de um farmacêutico da FSA, de forma a auxiliar na avaliação da situação, confirmar qual o aconselhamento a prestar ao utente e sempre que surgisse qualquer dúvida extra.

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas.

Atividade 1: Substituição de medicamentos estrangeiros não comercializados em Portugal por alternativas similares.

Em Portugal, devido às longas e fortes raízes que ligam o país às suas antigas colónias, existe uma grande comunidade e movimentação de pessoas oriundas das mesmas, em especial do Brasil, seja devido a trabalho, visita a familiares ou mero turismo. Esta população muitas vezes necessita de adquirir medicação em Portugal e apesar de as razões serem variáveis, na sua maioria, no panorama do meu estágio curricular, surgiram devido a algum esquecimento da medicação aquando de uma viagem ou, então, porque surgiu algum contratempo durante a estadia no nosso país.

Este grupo de pessoas quando procura o aconselhamento farmacêutico, normalmente menciona sempre qual a medicação que costumava fazer no seu país, uma vez que se sentem confortáveis com as mesmas e pedem, expressamente, algo o mais semelhante possível. O farmacêutico surge, então, nesta atividade como uma peça chave para garantir um uso eficaz, seguro e responsável da medicação, uma vez que, por um lado é o primeiro (e muitas vezes único) profissional de saúde a ser contatado por este grupo de utentes e, por outro lado, pois está munido do conhecimento e das habilitações necessárias para o fazer.

Posto isto, durante o meu período de atendimento ao público, surgiram várias situações em que me deparei com estes mesmos casos e passo, em seguida, a descrever um destes, uma vez que espelha bem aquilo que foi todo o processo de identificação das substâncias ativas, procura de alternativas e aconselhamento farmacêutico.

Começando pela contextualização do caso em si, este ocorreu quando uma senhora nacionalidade brasileira se apresentou ao atendimento da FSA, queixando-se de estar "meia gripada" desde o dia anterior, com "nariz muito congestionado, sem pingo e dores musculares ligeiras pelo corpo". Esta, contou que tinha vindo recentemente a Portugal em trabalho e que não tinha trazido do Brasil (por esquecimento) o medicamento que o seu médico lhe tinha sugerido tomar nestas ocasiões pontuais, o Resfenol®, sendo que pediu então para lhe encontrarmos uma alternativa o mais semelhante possível, uma vez que sentia que esse mesmo medicamento resultava muito bem nela e, portanto, só se sentia bem a tomar o mesmo. Inquirida sobre outros problemas de saúde, a senhora referiu que tomava Atorvastatina 20 mg, como medicação crónica para "problemas de colesterol".

Iniciei então a minha pesquisa no "Bulário Eletrónico" da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA), com vista a aceder a um documento de cariz oficial similar ao Resumo das Caraterísticas do Medicamento (RCM), de forma a perceber qual a composição, substâncias ativas e as indicações terapêuticas do Resfenol®. Conclui que estávamos na presença de uma associação de um Analgésico (Paracetamol 500 mg), um Anti-histamínico H1 de primeira geração (Clorofeniramina 4 mg) e um simpaticomimético com ação predominante α-adrenérgica (Fenilefrina

4 mg). Este fármaco apresentava-se na forma de cápsulas e estava indicado (entre outras) para tratamento de sintomas associados a estados gripais (2).

Passando à próxima etapa, através do Sifarma®MA e do InfoMed®, pesquisando pelas várias substâncias ativas, conclui que não existia nenhuma apresentação comercializada em Portugal que apresentasse esta associação tripla. Devido a isto, redirigi a pesquisa na procura de uma alternativa que contivesse pelo menos a associação do Paracetamol com a Clorofeniramina ou com a Fenilefrina. Identifiquei, então, como alternativas na forma de comprimidos revestidos o Cêgripe® e na forma de comprimidos efervescentes o Griponal® (ambos Paracetamol 500 mg + Clorofeniramina 1 mg ou 4 mg, este último respetivamente), estando ambos indicados para tratamento de sintomas e estados gripais (3, 4). Além destes, identifiquei também, na forma de comprimidos revestidos o Antigrippine Trieffect® (Paracetamol 500 mg + Fenilefrina 5 mg), estando o mesmo indicado para tratamento de sintomas de gripe, porém este especificava que tinha ação contra a congestão nasal (5). De referir que nenhuma destas substâncias ativas tinha interações com a medicação crónica da utente (Atorvastatina 20 mg).

Identificadas as alternativas, dialoguei com a utente explicitando que não existia em Portugal uma alternativa exatamente igual, com as três substâncias ativas do Resfenol® e expliquei à mesma todo o processo de identificação de alternativas e das várias nuances de cada uma, nomeadamente quais as substâncias presentes e os seus efeitos, assim como a forma farmacêutica de cada uma.

Uma vez que as substâncias presentes nas três alternativas eram exatamente as mesmas que as presentes no Resfenol®, decidi sugerir o Antigrippine Triefeffect® como a escolha mais adequada, uma vez que além de conter um analgésico para as dores ligeiras musculares (como as outras duas alternativas), também continha uma substância específica para aliviar a congestão nasal, a Fenilefrina, que não estava presente em nenhum dos outros dois, uma vez que a Clorofeniramina presente nas outras duas alternativas tinha um efeito mais de secura do trato nasal (mais requerido quando na presença de rinorreia) e não de descongestionamento (3-5). A utente entendeu a não possibilidade de adquirir algo exatamente igual ao Resfenol® e concordou, então, em experimentar o Antigrippine Triefeffect®.

Após isto, expliquei à utente qual seria a posologia (2 comprimidos com água, 3 vezes por dia, durante o máximo de 3 dias), escrevendo esta informação num papel que colei na caixa do medicamento, a pedido da mesma. Além disso, adverti a utente a ter em atenção a dose máxima de 6 comprimidos por dia, com um espaçamento de, no mínimo, quatro horas entre tomas, recomendei que evitasse bebidas alcoólicas durante este tratamento e que evitasse conduzir ou usar máquinas, se tiver tonturas após a toma do medicamento (5). Por fim, recomendei à utente que caso não ocorram melhorias ou sinta agravamento dos sintomas após os três dias de tratamento, que deveria procurar assistência médica, de forma a reavaliar o seu caso.

Atividade 2: Participação num rastreio promovido pelo Instituto de Emprego e Formação Profissional da região de Entre o Douro e Vouga.

As Doenças Cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no mundo. Com o Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e o Acidente Vascular Cerebral (AVC), nesta ignóbil liderança, estima-se que em torno de 32% de todas as mortes registadas em 2019, a nível global, tenham resultado de DCV's, o que contabiliza cerca de 17,9 milhões de mortes (6). Também em Portugal as DCV's assumem contornos preocupantes, sendo que estas foram culpadas de cerca de 28% de todas as mortes registadas no país, durante 2020 (7). Dentro deste espectro, surge também a Hipertensão Arterial, que contribui para o aumento considerável do risco de problemas cardíacos, assim como danos cerebrais e renais. Estima-se que cerca de 1,28 mil milhões de pessoas, globalmente, sofram de hipertensão arterial (8), sendo que a prevalência da doença em Portugal, na idade adulta, atinge em torno dos 36% (9). Mais preocupante ainda, cerca de 46% das pessoas adultas com hipertensão, a nível global, (30,2% em Portugal) não têm conhecimento que possuem esta patologia e, por conseguinte, não recebem aconselhamento nem tratamento para a mesma (8, 9).

Intimamente ligada às DCV´s, uma vez que é uma das principais causas de EAM's e AVC's, a Diabetes é uma doença crónica cujo número de pessoas afetadas cresce a um ritmo acelerado a nível global (10). No caso de Portugal, a prevalência da Diabetes, na idade adulta, situava-se em torno dos 13,6% em 2018, sendo que 5,9% das pessoas com Diabetes, ainda desconheciam que possuíam a patologia (11).

Algo que estas patologias têm em comum é que podem ser prevenidas, atenuadas e controladas com medidas farmacológicas, monitorização regular e mudanças no estilo de vida (6, 8, 10). Quanto mais precocemente se detetam estas patologias, mais rapidamente se pode pôr em prática o aconselhamento destas medidas, assumindo assim os rastreios e outras atividades de sensibilização uma importância cada vez mais acrescida na prevenção, diminuição e controlo das DCV´s em Portugal e no mundo.

Foi com esta premissa e de forma a marcar o "Maio, Mês do Coração" que os alunos do curso profissional de Auxiliar de Saúde do Instituto de Emprego e Formação Profissional (IEFP) da região de Entre o Douro e Vouga, convidaram a FSA a realizar um rastreio da Pressão Arterial, Colesterol Total e Glicémia aos alunos e formadores do IEFP, com vista à sensibilização para as DCV's. A equipa da FSA prontamente acedeu ao convite e eu tive a oportunidade de integrar a equipa destacada para se deslocar ao local e realizar o rastreio.

A preparação deste rastreio começou uns dias antes do mesmo, nomeadamente, na alocação, organização e preparação de todo o material necessário ao rastreio, como dispositivos, tiras reativas, lancetas e material de apoio (como luvas, algodão, solução desinfetante, entre outros). Quanto à avaliação dos parâmetros em si, ao longo do meu estágio na FSA já fui observando e treinando a

medição dos parâmetros bioquímicos e fisiológicos, pelo que no rastreio já realizei estas medições autonomamente, ainda que sempre com o acompanhamento e supervisão de um farmacêutico da FSA, caso fosse necessária alguma ajuda adicional.

Durante o rastreio em si, que decorreu durante a parte da manhã, realizamos as medições a mais de quatro dezenas de pessoas, que se inscreveram no mesmo. Além das medições, tivemos uma breve conversa com cada utente, sensibilizando os mesmos a privilegiar comportamentos saudáveis, em especial na moderação do consumo de tabaco, sal, açúcar e álcool, realização de exercício físico regular e manutenção de peso normal, uma vez que que estas medidas não farmacológicas têm um suporte científico muito robusto na prevenção e controlo de DCV's, na forma de várias revisões sistemáticas e meta-análises (12-14). Além de efetivas em separado, segundo uma outra meta-análise, estas medidas, sinergicamente, conseguem reduzir em cerca de 66% o risco de DCV (15).

Os valores detetados nesta pequena amostra de população aproximavam-se dos valores nacionais discutidos anteriormente, com exceção dos valores de Glicémia que se encontravam muito abaixo do valor nacional, uma vez que apenas um utente era diabético, estando o mesmo medicado e com a patologia controlada, à data do rastreio. De um modo geral, os valores mais preocupantes foram os da Pressão Arterial uma vez que, seguindo a classificação oficial da Direção Geral da Saúde (DGS), além de vários utentes já diagnosticados e medicados para a hipertensão, denotamos uma elevada prevalência de pressão arterial normal-alta, que apesar de não ser considerada hipertensão, já prevê o risco de problemas cardiovasculares (16), sendo que aconselhamos a estes utentes uma monitorização mais regular, fornecendo esse acompanhamento na FSA.

Em especial e como exemplo de intervenção farmacêutica, destaco o caso de um utente, cujos valores de Pressão Arterial e Colesterol total se encontravam acima dos limites, o mesmo confessou ter-lhe sido prescrita medicação "no mês passado" para ambos os problemas, mas o mesmo não os tomava pois "nunca gostou de medicamentos e temia os efeitos secundários" e nunca avisou o seu médico para esse problema. Posto isto, dialogamos com o mesmo e explicamos a importância "silenciosa" e a médio-longo prazo da terapêutica farmacológica e que os efeitos secundários, apesar de possíveis, são incomuns e reversíveis na maioria dos casos. Convidamos o utente a ser seguido na farmácia, de forma a fazê-lo sentir-se mais acompanhado e mais seguro com a terapêutica, tendo o mesmo aceite. O mesmo começou a ir, regularmente, à farmácia fazer as medições dos parâmetros e temos registado uma maior adesão à terapêutica, que cerca de um mês após o rastreio já se começa a sentir nos valores de pressão arterial.

Em jeito de conclusão, esta atividade foi muito enriquecedora para o meu estágio curricular, uma vez que me permitiu aperfeiçoar a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, ao mesmo tempo que me permitiu estar no "campo", junto da população, e perceber melhor todos os seus receios e dúvidas face a este tema tão relevante, importante e atual.

Atividade 3: Sensibilização sobre o Sol numa escola de Rio Meão.

O Sol é um bem necessário à vida.

No que à vida humana diz respeito, a exposição à radiação solar assume um papel importantíssimo, na medida em que esta permite a realização de várias funções fisiológicas, como por exemplo a biossíntese de Vitamina D, que é imprescindível ao bom funcionamento dos ossos e músculos. Igualmente importante como tratamento de várias problemáticas, a exposição solar permite prevenir e tratar não só doenças de foro dermatológico (como psoríase, eczema ou acne), como também doenças de cariz psicológico, em especial depressões sazonais (17).

No entanto, a exposição solar não traz apenas benefícios. Além de agravar várias doenças pré-existentes, como rosácea, cataratas ou lúpus eritematoso sistémico, a exposição solar pode também causar várias dermatoses, como urticária solar ou reações fotoalérgicas. Somando a isto e como principal efeito negativo, a radiação solar UV é a principal responsável pela indução de cancro da pele (17-19), sendo que, em conjunto, os vários tipos de cancro da pele são a tipologia de cancro mais frequente a nível global, com especial incidência em populações de pele clara (20-22). Em Portugal, o Registo Oncológico Nacional de 2018, contabiliza 984 casos de melanoma, perfazendo um rácio de 9.8 casos por cada 100 000 habitantes (23), estando este a cima da média mundial de 3,4 casos por cada 100 000 habitantes e longe dos valores de 36,6 por cada 100 000 habitantes registados na Austrália, um dos países mais afetados (24).

Uma população particularmente em risco são as crianças, uma vez que são um grupo populacional que nos meses de verão tende a estar muito exposto ao sol, ao mesmo tempo que são menos conscientes do real risco da radiação solar, estando dependentes dos seus cuidadores para os orientarem e protegerem. Estima-se que cerca de 50 a 80% do dano induzido pela exposição solar, tenha lugar durante o período de infância e adolescência (25), sendo que existe uma associação muito relevante entre queimaduras solares (em todas as idades e especialmente na infância) e o risco de desenvolver melanoma (18, 19, 26, 27).

Em Portugal, vários estudos revelaram que, não só o conhecimento dos cuidadores de crianças acerca da exposição e proteção solar é bastante satisfatório, como também se concluiu que os mesmos poem em prática as recomendações nacionais deste tema (28, 29). Contudo, há ainda muito a fazer nesta área e é necessário todo um esforço multidisciplinar entre os vários profissionais de saúde e os cuidadores, com vista à instituição de ainda melhores comportamentos e hábitos de proteção solar na população jovem portuguesa, de forma a salvaguardar a mesma no futuro (29).

Nesta articulação entre profissionais de saúde, o farmacêutico assume um papel central no aconselhamento e divulgação dos bons hábitos de proteção solar, uma vez que devido à sua proximidade e confiança com a população, estando facilmente acessível à mesma, este poderá ser o único profissional de saúde a ser questionado ou o primeiro a oferecer ajuda. Foi neste registo que a

FSA, a convite da Escola Básica de Santo António - Rio Meão, proporcionou às crianças da pré-escolar e ensino básico de 1º ciclo, uma atividade de sensibilização à exposição solar, com vista à elucidação dos perigos da radiação solar e dos comportamentos para nos protegermos dos mesmos. Sendo o público uma população muito jovem, esta atividade teve como principal objetivo apenas dialogar e incentivar as crianças a seguir os habituais conselhos da DGS para a proteção solar, com foco na ingestão de água, alimentação rica em vegetais e fruta, utilização de protetor solar com fator de proteção solar (SPF) no mínimo de 30, utilização de barreiras físicas (como roupa, óculos de sol e chapéu) e evitar a exposição solar entre as 11:00h e as 17:00h (16).

Quanto à atividade em si e uma vez mais devido à idade jovem do público, tentamos uma abordagem que se baseava em três pilares: moderar uma conversa informal e acessível, ter material visual de forma a captar a atenção das crianças e orientá-las durante o desenrolar da conversa e no final deixar um brinde que suscitasse nas crianças a vontade de explorar mais esta temática, de forma a cimentar os conhecimentos adquiridos. O número total de crianças foi dividido em três grupos: crianças da pré-escolar, crianças do 1º e 2º ano e crianças do 3º e 4º ano, sendo que a atividade foi repetida três vezes, tendo algumas diferenças entre os vários grupos.

Para o primeiro grupo, o da pré-escolar, desenhámos em duas cartolinas azuis-celeste um sol amarelo para que ao longo da conversa com o grupo, as crianças fossem decalcar a sua mão em volta do sol com tinta de água amarela, de forma a incentivar a participação na conversa e dinamizar a atividade (Anexo I). No final da conversa, houve espaço para que cada criança decalcasse a sua mão e foram distribuídos por cada criança livrinhos A5 com desenhos relacionados com o sol para pintarem posteriormente.

Para os dois grupos restantes, a atividade e os métodos de abordagem foram semelhantes (com ligeiro crescente da complexidade da informação e do tipo de linguagem usado, uma vez que eram ligeiramente mais velhos que o grupo anterior), com a diferença que em vez de decalcarem a mão com tinta de água amarela, as crianças durante o desenrolar da conversa iam colando na cartolina, com auxílio de imanes, ilustrações alusivas a cada um dos conselhos supramencionados (Anexo II). No final, entregamos um diagrama simples de um relógio de sol (disponibilizado pela Associação Nacional das Farmácias) e ensinámos como contruí-lo, para que as crianças pudessem, posteriormente em grupo, construir os seus próprios relógios de sol.

A realização desta atividade foi uma experiência muito enriquecedora para a minha formação profissional, uma vez que me permitiu contatar com um público-alvo muito diferente daquele que se contata no quotidiano da farmácia e da universidade, sendo que foi um desafio muito interessante e cativante tentar passar conhecimento a crianças de tão tenra idade. De referir que o material desenvolvido ficou nas salas de aula da escola, para que as crianças possam consultar o mesmo e relembrar os vários conselhos dados, durante esta época de verão e a sua vida futura.

Secção B – Farmácia Hospitalar

1 – Contextualização do Estágio Curricular.

A componente hospitalar do estágio foi realizada no Hospital São João – Centro Hospitalar Universitário São João (CHUSJ) nos meses de Março e Abril de 2022. Durante este período, fui orientado pela Dra. Ana Luísa Pereira e os restantes membros da equipa dos serviços farmacêuticos (SF) do hospital, em especial da equipa da Validação Farmacêutica. À data da escrita deste documento, a equipa dos SF do hospital continha 41 farmacêuticos, 44 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (ramo de farmácia), 20 assistentes operacionais e 5 assistentes técnicos.

O CHUSJ é o maior hospital da zona norte de Portugal e um dos maiores do país. Este tem sede na Alameda Professor Hernâni Monteiro 4200-319, na cidade do Porto e tem como responsabilidade servir, diretamente, as freguesias de Paranhos, Campanhã e Bonfim (concelho do Porto) e, ainda, os concelhos limítrofes de Valongo e Maia.

Além de ser uma referência local, o CHUSJ assume-se como centro de referência para os distritos de Porto, Viana do Castelo e Braga, assim como para áreas geográficas mais distantes. Isto permite que o hospital receba uma panóplia muito diversa de casos clínicos, do mais banal ao inusual, manifestando-se no tipo de utentes que recebe, que se caraterizam por ser um grupo muito heterogéneo, onde estão presentes todos os estratos sociais.

A complexidade do hospital e dos utentes que recebe, estende-se aos SF do hospital, que se encontram distribuídos por vários pontos do hospital e se pautam pela grandeza, diversidade e polivalência dos vários serviços que oferecem.

De uma forma muito compacta e com uma descrição muito breve, apresentam-se em seguida os SF disponíveis no CHUSJ. Validação Farmacêutica, onde se conferem as prescrições médicas, com vista à sua otimização e deteção de possíveis erros. Aprovisionamento e Gestão, onde ocorre a seleção/aquisição de medicamentos e recolha de informação sobre os mesmos, assim como a gestão geral dos SF e, ainda, onde se realizam as atividades ligadas à Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). Distribuição de Medicamentos (Tradicional, Unitária, Pyxis® e/ou Duplo Lote), onde se organiza toda a distribuição de medicamentos, soluções de nutrição e outros produtos médicos para os vários serviços do hospital. Unidade de Manipulação Clínica, dividida em várias unidades de produção de estéreis e não estéreis, onde se produzem medicamentos e outros produtos em formatos personalizados, não disponíveis na indústria farmacêutica. Unidade de Farmácia de Ambulatório, dividida em geral e oncológica, onde se realiza a dispensa de medicamentos hospitalares a utentes, após a sua alta do hospital. Unidade de Ensaios Clínicos, onde decorre todo o trabalho ligado aos ensaios clínicos com fármacos a decorrer no CHUSJ. De referir ainda que os SF participam em várias comissões técnicas do hospital, além da já mencionada CFT.

2 – Cronograma e a sua explicação.

Aquando do meu estágio curricular no CHUSJ, tive a oportunidade de experienciar várias dinâmicas, atividades e funções, estando um sumário das mesmas descrito na tabela 2. A primeira semana do meu estágio curricular no CHUSJ, serviu de introdução ao hospital e aos SF em si. Durante esse período, tive a oportunidade de fazer uma visita guiada ao espaço físico geral do hospital e, em especial, dos vários SF, li vários materiais informativos históricos sobre o hospital e os SF, de forma a enquadrar os mesmos no panorama atual e foram-me explicados os fluxogramas gerais pelos quais os SF se regem no dia-a-dia.

Tabela 2 - Cronograma de atividades desenvolvidas durante o estágio curricular no CHUSJ.

Período Temporal		**Serviço e Atividades**
Março	Semana 1	Introdução ao hospital e aos Serviços Farmacêuticos
	Semana 2	Passagem pelos vários Serviços Farmacêuticos
	Semana 3	Passagem pelos vários Serviços Farmacêuticos
	Semana 4	Passagem pelos vários Serviços Farmacêuticos
	Semana 5	Validação Farmacêutica - Introdução à valência
Abril	Semana 1	Validação Farmacêutica - Observação da Validação
	Semana 2	Validação Farmacêutica - Observação da Validação
	Semana 3	Validação Farmacêutica - Pesquisas Bibliográficas
	Semana 4	Validação Farmacêutica - Construção de Material técnico

Passada esta semana de ambientação, ao longo das três semanas seguintes, tive a oportunidade de permanecer um ou dois dias em cada unidade dos SF do hospital (elencadas na

contextualização do estágio), de forma a entender, visualizar e experienciar, no geral, o que se faz em cada serviço e perceber como se processa o dia-a-dia habitual do mesmo.

Esta passagem pelos vários serviços, na minha opinião, foi muito positiva, na medida em que me permitiu, por um lado, ficar com uma visão ampla de vários serviços farmacêuticos altamente diferenciados e, por outro lado, me permitiu perceber com qual destes me identificava mais, uma vez que após estas três semanas, tive que optar por uma valência em específico, sendo que escolhi a Validação Farmacêutica, para permanecer no resto do período de estágio, com vista a aprofundar e aperfeiçoar o meu conhecimento nesta área em específico.

As restantes cinco semanas do meu estágio no CHUSJ foram, então, passados na Validação Farmacêutica. De início, na primeira semana, comecei por me ambientar à valência, através de leitura de algum material informativo e técnico disponível no serviço sobre a Validação Farmacêutica nos vários serviços do hospital. Além disto, foi-me introduzido o sistema informático utilizado no hospital, em concreto o módulo da Validação Farmacêutica e, também, tive a oportunidade de visitar alguns serviços do hospital, sempre que era necessário a deslocação de um farmacêutico ao mesmo.

Nas duas semanas seguintes na Validação Farmacêutica, tive a oportunidade de observar todo o processo de Validação Farmacêutica nas Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), realizado pela farmacêutica destacada para o mesmo. Esta atividade, foi uma constante ao longo de todo o meu estágio na Validação Farmacêutica do CHUSJ e apenas não indiquei o mesmo nas semanas 3 e 4 de Abril do cronograma, por uma questão de simplificação do mesmo.

Nas penúltima e última semanas, foquei o meu trabalho em fazer algum trabalho de pesquisa bibliográfica, com vista a construir material técnico de arquivo para o serviço, sendo que esta atividade foi concentrada em três temas: Fibrose Quística (FQ), Terapêutica Inalatória (TI) e Fármacos para a Enxaqueca e o seu uso na Preconceção, Gravidez e Aleitamento (FEPGA).

Além destas atividades mais gerais, ao longo do meu estágio na Validação Farmacêutica, também realizei outras atividades mais esporádicas e episódicas. Estas consistiam, normalmente, em procurar evidência científica para responder a certas questões mais inusuais que chegassem à Validação Farmacêutica (vindas de vários serviços do hospital) ou realizar algum trabalho de acompanhamento de utentes seguidos pelo hospital no âmbito da implementação da consulta farmacêutica, como Cálculo da Adesão à Terapêutica ou Cálculo de Complexidade da Terapêutica.

De referir, ainda, que ao longo de todo o meu estágio no CHUSJ, assisti a várias formações externas, promovidas pela equipa de formação dos SF, sendo que duas delas decorreram em horário pós-laboral (no mesmo dia) na sede da Secção Regional Norte da Ordem dos Médicos e as restantes decorreram em horário laboral por videochamada. No Anexo III, encontram-se listadas as formações mencionadas e no Anexo IV encontra-se o certificado do curso e-learning sobre "ICH Good Clinical Practice E6 (R2)" realizado no site da "The Global Health Network", por sugestão da equipa da Unidade dos Ensaios Clínicos, aquando da minha passagem por essa unidade.

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas.

Atividade 1: Apresentação sobre Validação Farmacêutica na UCI.

Um Problema Relacionado com o Medicamento (PRM) pode ser definido, segundo a Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), como "um evento ou circunstância, que envolva uma terapêutica farmacológica, que realmente ou potencialmente interfira com os resultados desejáveis em termos de saúde." (30).

No dia-a-dia da Validação Farmacêutica (valência onde permaneci por um maior período de tempo no estágio curricular no CHUSJ) a procura, identificação e resolução (se possível) de PRM's é uma constante, sendo este um campo chave de atuação do profissional farmacêutico hospitalar. Esta atividade é realizada para todos os serviços do hospital e cada um destes é diversificado e altamente diferenciado, levantando cada um deles problemáticas e desafios diferentes, mediante o serviço. Contudo, entre os mesmos, existe um serviço que se destaca, as UCI. Estas unidades diferenciam-se por receberem, na generalidade, pacientes em estado crítico, com idade avançada e com múltiplas comorbilidades, o que origina regimes farmacológicos extensos, complexos e em constante modificação. Este cenário, aliado aos parâmetros farmacocinéticos e farmacodinâmicos geralmente alterados devido ao estado crítico dos doentes, origina a que a incidência de PRM's seja mais elevado nestas unidades (31, 32).

Tendo em conta este panorama da UCI, a intervenção do profissional farmacêutico ganha um relevo e importância ainda mais acentuados, no entanto devido à alta complexidade e exigência já discutidas destas unidades, também a Validação Farmacêutica se torna mais complexa e desafiante. Deste modo, torna-se indispensável a sistematização desta atividade, com vista à otimização da mesma e à formação mais especializada e facilitada de novos profissionais (33).

Foi, então, com esta premissa que a equipa da Validação Farmacêutica, em jeito introdutório à valência, me propôs realizar uma breve pesquisa sobre Validação Farmacêutica nas UCI e posteriormente apresentar a mesma à equipa.

Para tal, realizei pesquisa no *PubMed*®, *Google Scholar*® e *UpToDate*® (base de dados de informação médica à qual o hospital subscreve) e construí uma apresentação em formato *powerpoint* (Anexo V), para ser apresentada à equipa. Nesta apresentação, além de fazer um pequeno enquadramento contextual da UCI e dos seus desafios no que toca à Validação Farmacêutica (temas falados em cima), expus três abordagens, que encontrei na literatura, para a sistematização desta atividade:

- Abordagem A: esta primeira abordagem, desenvolvida num hospital chinês, onde a Validação Farmacêutica ainda não está muito desenvolvida e implementada, sugere a criação de um modelo com foco em identificar populações de risco (como pacientes com insuficiência hepática), identificar fármacos com necessidade de monitorizações apertadas (como antibióticos ou

anticoagulantes) e, ainda, serviços farmacêuticos vitais (como identificação de interações farmacológicas). Esta abordagem visa colmatar a menor disponibilidade de recursos e tentar, no mínimo, intervir nos pacientes com maior risco de ocorrência de PRM's (31).

- Abordagem B: esta segunda abordagem, levada a cabo num hospital egípcio, consiste na utilização de dois fluxogramas de atuação (um para o dia de admissão e outro para os restantes dias de permanência na UCI), de forma a sistematizar pontos chaves de atuação do profissional, com vista a otimizar a Validação e aumentar a sensibilidade da mesma (32).

- Abordagem C: por último, a abordagem mais reconhecida e utilizada, desenvolvida no Canadá, o método de FASTHUG-MAIDENS, consiste numa mnemónica de vários pontos a ter em conta aquando da Validação Farmacêutica na UCI, de forma que os pontos-chave mais relevantes e importantes sejam conferidos pelo profissional. A título de exemplo, a letra "U" codifica para "Profilaxia de Úlcera de stress", uma vez que deve ser disponibilizado aos pacientes das UCI's um agente profilático para evitar a ocorrência de úlceras de stress, tendo o profissional farmacêutico que confirmar e ajudar a decidir qual o agente mais apropriado, assim como otimizar o mesmo, consoante o paciente (33).

No final da apresentação, inclui um breve resumo geral do que foi discutido durante a mesma e concluí que a sistematização da Validação Farmacêutica na UCI trazia inúmeras vantagens, na medida em que facilitava a formação de novos profissionais, otimizava a atividade em si e beneficiava tanto o paciente (que recebia melhores cuidados), como a instituição prestadora de cuidados (que reduzia custos evitáveis), sendo o farmacêutico indispensável a esta atividade.

Em termos práticos, primeiro em relação à apresentação, realizei a mesma para a equipa que a recebeu com um espírito muito construtivo e positivo, tendo o resultado ido de encontro aos objetivos pretendidos. Após a apresentação, houve espaço para uma troca de ideias entre toda a equipa, de forma a analisar certos aspetos essenciais da Validação Farmacêutica, de forma a ligar ainda mais os conceitos que expus na apresentação com a prática do dia-a-a-dia. De notar que a apresentação ficou guardada nos arquivos de integração dos Serviços Farmacêuticos do hospital, para ser utilizada, se necessário, no futuro.

Estendendo agora para o estágio curricular, esta pesquisa e compilação de informação permitiu-me entender certos conceitos que surgiam no dia-a-dia da Validação Farmacêutica muito mais facilmente, assim como me permitiu estruturar, mentalmente, todo o processo em si do ato da Validação Farmacêutica de uma forma muito mais metódica, organizada e cuidada.

Em jeito de conclusão, no meu entendimento, a realização desta atividade teve um peso muito positivo para o meu estágio no hospital e na valência da Validação Farmacêutica, uma vez que funcionou como iniciação ao tema dessa valência (que foi o que tive oportunidade de aprofundar mais) e, não menos importante, serviu também como forma de integração na equipa da mesma.

Atividade 2: Investigação de possível uso de antimicrobianos com ação antituberculosa, para instilação/irrigação após uma cirurgia.

Esta atividade surgiu aquando de uma questão feita à equipa da Validação Farmacêutica por um grupo de cirurgiões de um dos serviços do hospital, que pretendiam saber qual era a evidência científica para o uso de uma solução de antimicrobiano(s) com ação antituberculosa, para instilação/irrigação de um local anatómico do pulmão. Caso existisse evidência, seria então necessário estipular qual a concentração necessária, quanto tempo teria de se reter a solução no local e qual a estabilidade do antibiótico.

Esta utilização tinha como objetivo a limpeza/desinfeção do local anatómico visado, após o procedimento cirúrgico, e foi proposta uma vez que havia envolvimento de *Mycobacterium tuberculosis* e já existia um protocolo nesse serviço para instilação/irrigação de outros antimicrobianos, mas nenhum deles com ação antituberculosa.

De forma a obter uma resposta mais sensível, com base em várias opiniões e o mais celeremente possível, esta mesma questão foi feita, não só à equipa da Validação Farmacêutica, mas também a outro serviço do hospital.

Passando à pesquisa em si, antes de iniciar a descrição de como foi feita a mesma e de quais foram as conclusões determinadas, é importante referir que, como se vai perceber de seguida, não foi encontrado um grande volume de informação na literatura para esta problemática.

Posto isso, dei início à pesquisa no *UpToDate*® para elencar quais os agentes antituberculosos mais comuns, onde identifiquei a pirazinamida, as rifamicinas (rifampicina, rifabutina ou rifapentina), a isoniazida e o etambutol, como principais opções de primeira linha. De seguida, direcionei a pesquisa para o InfoMed®, de forma a perceber se algumas destas opções estava disponível sobre a forma de solução (uma vez que seria para instilar/irrigar), chegando à conclusão de que apenas a rifamicina e a isoniazida estavam disponíveis na forma de solução injetável (esta última não comercializada em Portugal, mas uma vez que o hospital já por diversas vezes tinha importado o produto, esta seria uma alternativa a ter em conta).

Ainda sobre a isoniazida, encontrei informação na literatura que preconizava o seu uso, na forma de solução, para tratamento local de úlceras tuberculosas e fistulas, além de que também referia a possibilidade de usar a mesma a nível intrapleural (34), sendo que esta referência foi o mais próximo possível que cheguei de uma possível aplicação de antimicrobianos com ação antituberculosa em membranas pulmonares.

Nesse dado momento da pesquisa, a Isoniazida parecia uma opção viável, no entanto, após continuar a pesquisa e tentar encontrar informação sobre o uso de antibióticos na forma de instilação ou irrigação, primeiro de uma forma geral e depois mais concretamente da isoniazida e dos antimicrobianos identificados anteriormente (sempre tendo em conta que seria uma aplicação

pulmonar), conclui que a informação era muito escassa e no caso dos antituberculosos, praticamente inexistente.

De uma forma geral, na literatura, apenas encontrei exemplos de utilizações de microbianos convencionais (sem ação antituberculosa), nomeadamente no uso de penicilina, gentamicina e bacitrin, em associação, para (potencialmente) reduzirem a incidência de empiemas após pneumonectomia (35) e de vancomicina para administração intrapleural, após cirurgia torácica devido a pneumonectomia extrapleural (36). Além destes casos, também localizei outro uso com sucesso de irrigação de antibióticos, desta vez com vista ao tratamento de empiema após pneumonectomia, sendo que neste caso a irrigação foi realizada com vários antibióticos (nenhum deles com ação antituberculosa) e precedida de desbridamento (37).

A informação anterior confere com o resto da literatura encontrada, na medida em que é mencionado que, até existirem dados mais concretos e robustos, na forma de ensaios clínicos randomizados, a instilação/irrigação de antibióticos não confere vantagens claras e, portanto, não se justifica, a não ser em casos de empiemas após pneumonectomia ou lobectomia e piocistites (38).

De notar, ainda, que durante a minha pesquisa, encontrei vários artigos (39-41) com uma datação já considerável e que, inclusive, não tinham sequer *abstract* no *PubMed*®. No entanto, através da existência dos mesmos é possível verificar que este tema já foi outrora estudado e que, provavelmente, não se chegaram a conclusões relevantes e robustas.

Em jeito de conclusão, a decisão da equipa da Validação Farmacêutica foi não recomendar o uso destes antimicrobianos para o uso proposto, uma vez que a evidência era praticamente inexistente e não foram identificadas, na literatura, nem vantagens claras na sua utilização no formato proposto, nem procedimentos claros e completos. Adicionalmente, também um outro serviço, inquirido com a mesma questão, do hospital recomendou a mesma abordagem, uma vez que o mesmo chegou às mesmas conclusões descritas.

Atividade 3: Pesquisas bibliográficas e desenvolvimento de material de consulta.

Esta atividade surgiu nas últimas semanas da minha permanência no CHUSJ e teve como objetivo proceder a pesquisa bibliográfica, com vista à produção de material técnico de arquivo, para acesso e consulta rápida dos SF. Como já discutido anteriormente, a agenda visou explorar três temas: FQ, TI e FEPGA. As pesquisas, no geral, foram realizadas com recurso ao *PubMed*®, *Google Scholar*®, *UpToDate*® e ainda a RCM's de fármacos em específico, consoante o tema. Segue em baixo, um breve resumo de cada tema e do material desenvolvido.

Começando pela FQ, uma vez que o CHUSJ é um centro de referência para a mesma, este recebe um grande número de utentes com esta patologia, sendo os mesmos seguidos no hospital. Nos últimos anos surgiram vários fármacos inovadores, denominados de moduladores do regulador de

condutância transmembranar na fibrose cística (modulador CFTR), que permitiram transformar a vida dos doentes de FQ a curto e longo prazo (42).

O mais recente destes é o Kaftrio®, um fármaco composto por uma associação tripla de três substâncias ativas (Elexacaftor, Tezacaftor e Ivacaftor) que tem indicação para ser usado (em associação com o Kalydeco®) para tratamento de FQ em pessoas com idade igual ou superior a 6 anos e com, no mínimo, uma mutação F508del-CFTR. O Kaftrio® atua na proteína CFTR que, em doentes com FQ, se encontra em mau funcionamento, sendo que, por um lado, aumenta os níveis de proteína CFTR que chega à superfície celular e, por outro lado, potencia a abertura desta mesma proteína (canal). Este fármaco requere várias monitorizações, nomeadamente a nível oftálmico e hepático, estando inclusive contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh) (43).

Foi-me proposto, então, resumir e compilar a informação legal presente no RCM do Kaftrio® na forma de uma ficha técnica, com vista a servir de documento de acesso e consulta rápida para o serviço (Anexo VI). Esta ficha carateriza-se por estar redigida em linguagem científica e pretende elencar respostas às questões mais comuns sobre fármacos, tais como: Qual o mecanismo de Ação? Quais as indicações? Contraindicações? Qual a posologia e como adaptar a populações especiais? (entre outras presentes no anexo respetivo). Com base na ficha técnica, foi-me proposto, adicionalmente, reunir informação pertinente para os utentes e simplificar a mesma utilizando linguagem acessível e corrente (Anexo VII), com vista à produção, no futuro, de um folheto informativo por parte do serviço de marketing do hospital.

Passando ao tema da TI, foi-me proposto construir um documento (Anexo VIII) com informação que visasse este tema, com especial atenção à técnica inalatória em si, aos dispositivos utilizados e quais os fármacos disponíveis para cada dispositivo. Este documento tinha como objetivo servir de consulta rápida ao serviço e sistematizar num só documento várias informações relativas à TI, que em separado e sem organização, se tornam bastante dispersas e confusas.

Para certas patologias respiratórias, em especial de caráter crónico como a Asma ou a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica, a administração por via inalatória de fármacos é vista e reconhecida como via de eleição, sendo um dos pilares para a melhoria da qualidade de vida dos doentes (44).

Para este tipo de administração foi desenvolvida uma panóplia de dispositivos inalatórios que nos permitem, com vista às particularidades de cada terapêutica e de cada utente, escolher o mais adequado. Podemos organizar os mesmos por tipo de dispositivo dividindo-os em Inaladores pressurizados doseáveis (pMDI), Inaladores de Pó Seco (DPI), Inaladores de Névoa Suave e Sistemas Nebulizadores, sendo que dentro de cada tipo temos vários dispositivos diferentes, cada um com as suas particularidades (44-46). No documento, elenco vantagens e desvantagens de cada tipo de dispositivo, algumas recomendações gerais para a escolha do dispositivo adequado e, ainda, algumas *checklists* para os profissionais avaliarem o uso dos dispositivos por parte dos utentes. Além disto,

está presente no documento, a técnica inalatória passo a passo de cada dispositivo em específico, sendo esta informação possível de converter em folhetos informativos, caso venha a ser necessário. A nível de fármacos disponíveis, a terapêutica inalatória preconiza o uso de Anticolinérgicos, Agonistas Adrenérgicos beta-2 (de curta e longo duração) e Corticosteroides, sendo possível o seu uso isolado ou em associações entre eles (44, 47). No documento, construi tabelas onde organizei os vários fármacos por classes e por possíveis combinações dos mesmos, elencando para cada um o princípio ativo, o nome comercial, a dose, a classe do dispositivo usado e o dispositivo em si.

Finalizando com o tema dos FEPGA, foi-me proposto compilar numa tabela (Anexo IX) as informações referentes à segurança na preconceção, gravidez e aleitamento, presentes no RCM, de vários fármacos usados no tratamento de enxaquecas. Esta compilação fazia parte do primeiro passo de um procedimento maior, uma vez que a informação recolhida, tinha como objetivo ser, posteriormente, cruzada com evidência presente na literatura (extra RCM), de forma a estudar e avaliar, de uma forma ainda mais sensível, a segurança do uso destes fármacos na preconceção, gravidez e aleitamento. De referir que não participei neste segundo passo do procedimento, uma vez que o início desta atividade ocorreu já na parte final do meu estágio no CHUSJ.

Em jeito de conclusão, estas atividades de recolha, compilação e estruturação de informação revelaram-se bastante uteis para a minha formação no hospital, uma vez que além de me introduzir a novas temáticas pouco exploradas por mim até então ou aprofundar o meu conhecimento sobre temáticas já conhecidas, também me permitiu adquirir *soft skills* na elaboração de documentos técnicos, na seleção de informação e no próprio ato de pesquisa da bibliográfica, desenvolvendo assim aptidões tanto científicas, como práticas. De referir que todos os documentos ficaram em arquivo nos SF para o seu uso sempre que necessário e que nos anexos (do presente documento) referentes à TI e aos FEPGA apenas está incluído um excerto demonstrativo, devido à grande extensão dos documentos originais desses dois temas.

Parte 2. Temas de Desenvolvimento

Tema de Desenvolvimento I - Formação Interna – Empagliflozina: Antidiabético para o tratamento da Insuficiência Cardíaca?

1) Introdução

1.1) Escolha do Tema de Desenvolvimento

Ao longo do meu estágio curricular na FSA e aquando do atendimento ao balcão e dispensa de MSRM, deparei-me com um número muito elevado de pessoas diagnosticadas com DCV's, sendo que num destes momentos em que atendia um utente com vários problemas cardiovasculares, fui confrontado com a dispensa de Empagliflozina (Jardiance®) com o objetivo (segundo o utente) de "ajudar os problemas de coração".

No momento fiquei bastante intrigado, pois apesar de reconhecer propriedades cardioprotetoras aos Inibidores do Co Transportador de Sódio-Glicose do tipo 2 (iSGLT2), classe de fármacos da qual a Empagliflozina faz parte, desconhecia a indicação terapêutica em concreto para outras problemáticas que não a Diabetes Mellitus. Após uma breve pesquisa, durante o atendimento, no RCM do Jardiance® conclui que este realmente tinha indicação (muito recente) para a Insuficiência Cardíaca (IC) (48).

Impulsionado pela ocorrência deste caso, posteriormente, fui investigar mais acerca do panorama, no nosso país, da IC, sendo que esta se assume como um grave problema de saúde pública uma vez que, segundo a Sociedade Portuguesa de Cardiologia, a prevalência desta síndrome na população portuguesa seja de aproximadamente 5,2% (cerca de 400 000 portugueses) (49), sendo que é expetável que a mesma suba 30% até 2035 (50). Além disto, se tivermos em conta apenas o envelhecimento da população, estima-se que até ao ano de 2036, em Portugal Continental, as mortes derivadas de IC possam subir em torno dos 73%, podendo contabilizar em torno de 8112 mortes, nesse mesmo ano (51).

Tendo isto em conta, identificar esta nova alternativa terapêutica tão vanguardista para uma síndrome tão presente no quotidiano dos portugueses, levantou a minha curiosidade sobre esta temática, razão pela qual decidi escolher este tópico como um dos Temas de Desenvolvimento para o presente documento.

1.2) Objetivos do Tema de Desenvolvimento (e Método de Intervenção)

Para este tema de desenvolvimento, delineei como objetivo principal explorar o inovador uso da Empagliflozina (e potencialmente de outros iSGLT2, como a Dapagliflozina) na IC, uma vez que a adição deste fármaco ao arsenal de terapêuticas farmacológicas para a IC é muito recente e sendo assim, evidencia-se então de grande interesse estruturar toda a informação mais atual que tem surgido em relação a este tema, com vista a munir a equipa da FSA do conhecimento necessário para realizar um aconselhamento eficaz e completo no momento da dispensa deste fármaco para este objetivo em específico.

Além deste objetivo mais central, esta formação interna teria também como "objetivos secundários", rever alguns conceitos gerais, nomeadamente explorar um pouco a IC, nomeadamente os seus vários fenótipos, a fisiopatologia e, ainda, os tratamentos farmacológicos disponíveis para esta síndrome.

Quanto ao método de intervenção e uma vez que esta temática é um assunto com informação bastante recente, decidi que seria o tema de desenvolvimento ideal para realizar uma formação interna à equipa da FSA, dado que devido aos encargos diários da profissão farmacêutica, nem sempre é possível estar a par de todas as novas indicações para fármacos já existentes no mercado.

Para realizar a formação, decidi construir uma apresentação em formato *PowerPoint* (Anexo X), uma vez que desta forma, o documento poderia servir dois propósitos: funcionar como material de apoio visual aquando da formação em si e funcionar, no futuro e sempre que necessário, como recurso de consulta rápida a toda a equipa da FSA (de referir que uma cópia do documento ficou em arquivo na FSA).

Devido ao elevado volume de utentes que a FSA possui ao longo de todo o dia, a ação formativa em si teve de ser repetida em vários horários ao longo de uma semana, para assim poder cobrir o máximo de colaboradores da FSA possível, sendo que cada apresentação completa teve uma duração em torno dos 20 minutos.

No final das várias ações formativas, penso que os objetivos foram alcançados e que as mesmas foram uma mais-valia para a equipa da FSA, na medida em que permitiu não só relembrar e estruturar alguns conceitos gerais, mas também explorar e aprofundar um tema vanguardista e com uma relevância muito atual, como é o caso de uma nova indicação terapêutica para um fármaco já aprovado e comercializado.

Gostaria, ainda, de destacar que estar no papel de formador demonstrou ser bastante frutífero para a minha formação, na medida em que me propôs a ativamente pesquisar, selecionar e compilar informação científica, promovendo assim (em muito maior extensão) a minha evolução e aquisição de conhecimentos.

2) A Insuficiência Cardíaca

Iniciando este Tema de Desenvolvimento pela patologia em si, a IC, segundo a Sociedade Europeia de Cardiologia, pode ser definida por "uma síndrome clínica caraterizada por sintomas (como dispneia, inchaço nos tornozelos ou fadiga) que podem ser acompanhados de sinais (como pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares ou edema periférico), causados por anormalidades estruturais ou funcionais cardíacas, que resultam em elevadas pressões intracardíacas e/ou débito cardíaco inadequado em repouso e/ou durante exercício físico." (52).

2.1) Etiologia, Sintomas e Sinais

Na génese do aparecimento e desenvolvimento de IC surge uma lista extensa de diversos fatores causais, sendo a doença cardíaca isquémica reconhecida como a causa mais comum de desenvolvimento de IC, seguida de outras causas como hipertensão arterial, Diabetes Mellitus, arritmias prolongadas, doenças valvulares, doenças inflamatórias ou cardiomiopatias (estas últimas podendo ser idiopáticas ou ter origem em toxinas como o álcool), entre muitas outras (53-55).

Tal como em qualquer patologia, a presença de certos fatores predispõe os visados a um maior de risco de desenvolvimento de IC. No que toca à IC, estes vão desde fatores ambientais/comportamentais como obesidade, consumo de drogas/álcool/tabaco ou infeções virais, até fatores genéticos como história familiar de problemas cardíacos ou presença de doenças como lúpus eritematoso sistémico. Intuitivamente, também a mera presença de certas patologias capazes de causar IC, como a hipertensão ou Diabetes Mellitus, também constitui um sério aumento de risco de desenvolvimento de IC (53-55). Estima-se, inclusive, que pacientes hipertensos tenham o dobro do risco de desenvolver IC quando comparados com pacientes normotensos (56).

Quanto aos sinais e sintomas, estes assumem manifestações muito variadas, dependendo da secção do sistema circulatório que for mais visada (ou seja, se há maior envolvimento de disfunção no ventrículo esquerdo ou direito) (54). Entre os muitos sinais e sintomas, destaco a fadiga devido à incapacidade de oxigenação geral dos tecidos; as palpitações como manifestação do aumento da frequência cardíaca; a dispneia e a tosse como resultado da pressão exercida, pelo fluir defeituoso do sangue no ventrículo esquerdo, sobre o pulmão e, ainda, edema de extremidades e ascite, devido ao inadequado retorno venoso (53, 55). A maior causa de mortalidade com origem na IC é a morte súbita cardíaca, sendo a disfunção de órgãos (devido a falha na perfusão sanguínea dos mesmos) também uma causa comum (57).

2.2) Classificação e Terminologia

De forma a classificar a severidade da IC, a *New York Heart Association* (NYHA) construiu uma escala de classificação funcional (Anexo XI, retirado de (58)), onde explora e relaciona o binómio sintomas/exercício físico. Nesta classificação, quanto maior o grau na escala (de I até IV), maior o grau de severidade de IC, codificada pela maior incapacidade de realizar exercício físico sem despoletar sintomas e/ou pela presença destes, inclusive, em repouso (58).

Mais recentemente, por parte da *American College of Cardiology* (ACC) e da *American Heart Association* (AHA) (Anexo XII, retirado de (59)), surgiu uma nova classificação, complementar à classificação da NYHA, que visa relacionar sintomas e sinais com fatores causais e de risco, de forma a estipular estadios de progressão da IC. Nesta, quanto maior o grau (de A até D), mais grave será o estadio da IC, codificada pela maior presença de fatores causais e de risco, em associação com sintomatologia em repouso e/ou durante atividade física (59).

A IC pode, ainda, ser dividida com origem em várias perspetivas da patologia. Por um lado, pode ser classificada com base no fator desencadeante, como por exemplo "induzida por pressão", ou por outro lado pode ser designada consoante o local anatómico predominantemente afetado do sistema circulatório, isto é, se tem origem numa disfunção do ventrículo esquerdo ou direito (53, 54). Contudo, a classificação mais usualmente utilizada consiste na distinção nos dois fenótipos de IC sistólica e IC diastólica, usando como base a fração de ejeção (quantidade de sangue bombeado pelo ventrículo, num batimento (55)) para realizar a distinção entre as duas. Caso estejamos na presença de menos de 40% da fração de ejeção dita normal, designamos de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Reduzida (ICFEr) ou IC sistólica. Caso estejamos na presença de mais de 50% da fração de ejeção, designamos de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Preservada (ICFEp) ou IC diastólica. Existe ainda um estado intermédio, designado de Insuficiência Cardíaca com Fração de Ejeção Intermediária (ICFEi), quando a fração de ejeção se encontra entre 40% e 49% (53).

2.3) Fisiopatologia

A fisiopatologia da IC é um processo extremamente complexo e envolve processos a nível celular, estrutural e molecular (54). Esta está intimamente interligada com a regulação da pressão arterial, na medida em que o nosso organismo tenta manter uma pressão arterial média (PAM) adequada, de forma a manter uma boa perfusão de todo o organismo (55).

Ora, a PAM pode ser calculada através do produto entre a resistência periférica total (RPT) e o débito cardíaco, sendo que este último na IC se encontra diminuído (55). Para compensar esta diminuição (com vista a manter a PAM inalterada), o organismo utiliza vários mecanismos compensatórios – como ativação neurohormonal, *remodeling* ventricular, mecanismo de Frank-

Starling, entre muitos outros (54, 55) – que, por se prolongarem por uma grande extensão de tempo, a longo prazo se demonstram muito nocivos, na medida que instauram um ciclo vicioso que leva à manutenção e progressão da IC (55).

No que toca à ativação neurohormonal, esta tenta compensar o decréscimo da PAM principalmente através do aumento da RPT (55). Para isto, há todo um envolvimento de catecolaminas e do sistema nervoso simpático (através de recetores α1, β1 e β2), que resulta em vasoconstrição e aumento de frequência e contratilidade cardíaca, aumentando assim a RPT e recuperando a PAM (55, 60). No entanto, estes efeitos a longo prazo causam o aparecimento de arritmias e taquicardia, enquanto provocam, concomitantemente, a ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e o aumento em demasia da PAM (60).

Quanto ao *remodeling* ventricular, este ocorre devido às constantes mudanças hemodinâmicas que induzem alterações anatómicas no miocárdio como mudança na composição e aumento da massa do ventrículo (61), com vista ao aumento da contratilidade e do volume ventricular. Contudo, a longo prazo a hipertrofia exacerbada do miocárdio pode levar a fibrose e apoptose, assim como assincronia da contração cardíaca e impedimento da mesma (55).

Quanto maior for a pressão no ventrículo esquerdo no final da diástole (devido a maior pré-carga), maior será o débito cardíaco. Esta relação é designada por Mecanismo de Frank-Starling e este tem uma importância acrescida na compensação da PAM, no início do desenvolvimento da IC (62) . Em pacientes com esta patologia, este mecanismo acaba por deixar de se verificar devido à inabilidade do miocárdio em aumentar adequadamente o débito cardíaco, de forma a compensar o aumento da pré-carga. Isto, provoca um aumento em demasia do volume de final da diástole no ventrículo esquerdo, que culmina em congestão pulmonar e, paradoxalmente, em menor débito cardíaco (55).

Em suma, resumidamente instaura-se um ciclo vicioso, onde uma determinada disfunção no ventrículo esquerdo leva a menor débito cardíaco e menor pressão arterial. Estes decréscimos provocam ativação de neurohormonas e *remodeling* cardíaco, enquanto, simultaneamente, o mecanismo Frank-Starling se deixa de verificar, originando um aumento no débito cardíaco e pressão arterial, que leva a maior carga de trabalho para o miocárdio. Este trabalho acrescido culmina na progressão da disfunção ventricular e na manutenção do ciclo vicioso, levando à deterioração do estado de saúde do paciente e progressão da IC (55).

De referir, ainda, que muitos outros parâmetros estão envolvidos no aparecimento, desenvolvimento e progressão da IC, nomeadamente a produção exacerbada de espécies reativas de oxigénio, mudanças nos perfis iónicos de cálcio e sódio, aspetos energéticos do metabolismo do miocárdio, inflamação crónica e circulação de outras neurohormonas, como péptidos natriuréticos (53).

3) A origem da Empagliflozina e dos Inibidores do Co Transportador de Sódio-Glicose de tipo 2

No século XIX, a partir da casca de macieiras (63), foi isolada uma molécula à qual foi dada o nome de Florizina. Desde logo se percebeu que este glucósido, naturalmente presente em cascas de árvores de fruto, tinha a capacidade de bloquear o transporte de açúcar em vários tecidos do organismo humano, tendo esta ação sido ligada à inibição de SGLT2 e SGLT1 (em menor extensão) (64, 65).

Mais tarde, foi relacionado à Florizina a capacidade de causar glicosúria e poliúria (66), sendo consequentemente capaz de estabilizar e controlar os níveis de glicose sérica em ratos, sem causar hipoglicemia (67). Contudo, a Florizina tinha como caraterísticas ter um potente efeito de bloqueio do Transportador da Glicose do tipo 1 (GLUT1) e uma má biodisponibilidade oral, pelo que não era indicada para prosseguir para ensaios clínicos em humanos (64), dando portanto a indústria farmacêutica início à procura de derivados da Florizina, que tivessem maior biodisponibilidade, maior estabilidade e um grau de seletividade maior para SGLT2 em detrimento de SGLT1, com o objetivo de desenvolver novos fármacos antidiabéticos (68).

Este grupo de moléculas desenvolvidas a partir da Florizina recebeu a denominação de iSGLT2 (com o cognome de "gliflozinas") e desde então já estão aprovadas para uso na Europa e nos Estados Unidos da América quatro moléculas: Empagliflozina, Dapagliflozina, Canagliflozina e Ertugliflozina. Além destas, outras moléculas desta classe já foram aprovadas noutros países, como a Remogliflozina na Índia ou a Luseogliflozina, a Tofogliflozina e a Ipragliflozina, no Japão. Por sua vez, a Sotagliflozina apesar de já aprovada na Europa, ainda não se encontra comercializada (68, 69)

4) A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca

4.1) Contextualização da nova indicação terapêutica da Empagliflozina para a Insuficiência Cardíaca

Originalmente desenvolvidos, então, apenas para o combate à Diabetes Mellitus e controlo glicémico, nos dias de hoje os iSGLT2 têm demonstrado qualidades extra, nomeadamente a nível cardíaco e renal.

A descoberta destas propriedades ocorreu pois em 2008 e 2012, a *Food and Drug Administration* e a Agência Europeia do Medicamento (respetivamente), devido à crescente preocupação de que novos fármacos antidiabéticos tivessem efeitos cardiovasculares secundários negativos, passaram a requerer grandes estudos de segurança cardiovascular para a aprovação de

novos fármacos antidiabéticos e, como tal, os iSGLT2 tiveram que se sujeitar a estes estudos (70, 71).

São exemplos destes estudos o "EMPA-REG OUTCOME" (que avaliava a segurança da Empagliflozina), o "CANVAS Program" (que avaliava a segurança da Canagliflozina) e o "DECLARE-TIMI 58" (que avaliava a segurança da Dapagliflozina). Na generalidade, estes mesmos estudos, não só revelaram a grande segurança a nível cardiovascular dos iSGLT2, como também demonstraram que estes traziam benefícios acrescidos, com especial atenção à redução da percentagem de risco relativo de hospitalizações devido aos seus efeitos benéficos no atraso do desenvolvimento e progressão da IC (72-74).

Tendo isto em conta, começou-se a estudar mais especificamente estes efeitos cardiovasculares benéficos dos iSGLT2, chegando à atualidade onde alguns destes já possuem indicações terapêuticas adicionais, além do controlo glicémico, como por exemplo na terapêutica farmacológica da IC, no caso da Empagliflozina.

Em Portugal, uma vez que o mesmo se rege pelas normas europeias e após consulta do InfoMed, constatei que estão comercializadas as quatro primeiras moléculas mencionadas, sendo que dessas quatro apenas duas contêm no seu RCM a indicação específica para uso na IC, sendo elas a Empagliflozina (Jardiance®) (48) e a Dapagliflozina (Forxiga®) (75). A primeira, alvo deste tema de desenvolvimento, está indicada para o "tratamento, em adultos, da insuficiência cardíaca crónica sintomática" na posologia de um comprimido de 10 mg por dia (48).

4.2) Ensaios Clínicos para aprovação da indicação terapêutica da Empagliflozina para a Insuficiência Cardíaca

Como referido anteriormente, em Portugal e dentro da classe dos iSGLT2, estão aprovadas para a terapêutica da IC apenas a Empagliflozina e a Dapagliflozina. Tendo isto em mente, apear da Empagliflozina não ser o único iSGLT2 com indicação terapêutica para a IC, em Portugal, esta destaca-se dentro da classe dos iSGLT2 e foi pioneira no que toca a este tema e, portanto, irei direcionar o foco para essa molécula e explorar de seguida os estudos que permitiram que a mesma obtivesse a indicação para a terapêutica da IC.

4.2.1) EMPEROR-Reduced

Este ensaio clínico randomizado controlado com placebo (com dupla ocultação) envolveu cerca de 3730 doentes com IC crónica de classe II a IV da NYHA e com fração de ejeção reduzida, que foram acompanhados durante uma mediana de 15,7 meses. Este ensaio tinha como parâmetro de

avaliação primário o "tempo até ao primeiro acontecimento adjudicado de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca (HIC)" (medido aquando do primeiro evento) e além deste tinha vários parâmetros de avaliação secundários como a "ocorrência de mortalidade por qualquer causa ou hospitalização devido a IC" ou a "ocorrência de HIC adjudicada (primeira e recorrente)", entre muitos outros (48, 76).

A população em estudo foi dividida, aleatoriamente, em dois grupos: 1867 doentes receberam tratamento farmacológico padrão para a IC junto com um placebo (grupo placebo) e 1863 doentes receberam tratamento farmacológico padrão para a IC junto com Empagliflozina 10 mg uma vez por dia como adjuvante (grupo Empagliflozina). De referir que o dito "tratamento padrão" consistia em Inibidores da Enzima Conversora da Angiotensina (iECA)/ Antagonistas do Recetor da Angiotensina 2 de tipo 1/ associação Sacubitril/Valsartan, Bloqueadores Beta-Adrenérgicos, Antagonistas dos Recetores Mineralocorticóides e Diuréticos (48, 76).

No que toca ao parâmetro de avaliação primário, no grupo placebo 24,7% dos doentes morreram por razões CV ou foram hospitalizados devido a IC contra 19,4% do grupo Empagliflozina, o que se traduz numa redução de 25% no risco destes acontecimentos [Hazard Ratio (HR), 0.75; Intervalo de Confiança (CI) 95%, 0.65-0.86; $p < 0.0001$] (48, 76).

Além disto, dentro dos muitos parâmetros avaliados, o grupo placebo reportou 519 pacientes que morreram, foram hospitalizados devido a IC ou que tiveram uma emergência/urgência relacionada com a IC que necessitou de tratamento intravenoso contra 415 no grupo Empagliflozina, refletindo uma redução do risco combinado destes acontecimentos de 24% [HR, 0.76; CI 95%, 0.67-0.87; $p < 0.0001$], sendo que este benefício atingiu a significância estatística aos 12 dias. Adicionalmente, também se verificaram benefícios com ordens de grandeza semelhantes no que toca à redução de hospitalizações, hospitalizações em cuidados intensivos ou necessidade de intervenções cirúrgicas. Curiosamente, o grupo Empagliflozina revelou ainda uma menor intensificação no uso de diuréticos (297 pacientes que intensificaram o uso de diuréticos no grupo da Empagliflozina contra 414 no grupo placebo) [HR, 0.67; CI 95%, 0.56-0.78; $p < 0.0001$], demonstrando aqui uma vantagem adicional (48, 76).

Com os dados discutidos em cima e aliando todos os outros parâmetros não discutidos (mas incluídos no ensaio), concluiu-se que a Empagliflozina, em pacientes com ICFEr, é capaz de reduzir o risco e o número absoluto de eventos graves devido a IC, sendo que este benefício se manifesta relativamente cedo na cronologia do tratamento e se mantém, pelo menos, durante um período igual ao do ensaio clínico (48, 76).

4.2.2) EMPEROR-Preserved

Muito similar ao ensaio discutido anteriormente, este ensaio clínico randomizado controlado com placebo (com dupla ocultação) envolveu cerca de 5988 doentes com IC crónica de classe II a IV da NYHA e com fração de ejeção preservada, que foram acompanhados durante uma mediana de 26,2 meses. Este ensaio tinha como parâmetro de avaliação primário o "tempo até ao primeiro acontecimento adjudicado de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca (HIC)" (medido aquando do primeiro evento) e além deste tinha vários parâmetros de avaliação secundários semelhantes ao estudo EMPEROR-Reduced, discutidos anteriormente (48, 77).

A população em estudo foi dividida, aleatoriamente, em dois grupos: 2991 doentes receberam tratamento farmacológico padrão para a IC junto com um placebo (grupo placebo) e 2997 doentes receberam tratamento farmacológico padrão para a IC junto com Empagliflozina 10 mg uma vez por dia como adjuvante (grupo Empagliflozina). De referir que o dito "tratamento padrão" era o mesmo que o preconizado no ensaio EMPEROR-Reduced, mencionado anteriormente (48, 77).

No que toca ao parâmetro de avaliação primário, no grupo placebo 17,1% dos doentes morreram por razões CV ou foram hospitalizados devido a IC contra 13,8% do grupo Empagliflozina, o que se traduz numa redução de 21% no risco destes acontecimentos [HR, 0.79; CI 95%, 0.69-0.90; p = 0.0003] (48, 77).

No que toca aos muitos parâmetros avaliados, destaco que o grupo placebo reportou 546 pacientes que morreram por razão CV, foram hospitalizados devido a IC ou que tiveram uma emergência/urgência relacionada com a IC que necessitou de tratamento intravenoso contra 432 no grupo Empagliflozina, refletindo uma redução do risco combinado destes acontecimentos de 23% [HR, 0.77; CI 95%, 0.67-0.87; p < 0.0001], sendo que este benefício atingiu a significância estatística 18 dias após a randomização. Adicionalmente, também se verificaram benefícios no que toca à redução de hospitalizações, hospitalizações em cuidados intensivos ou necessidade de uso de fármacos inotrópicos. Novamente, o grupo Empagliflozina revelou ainda uma menor intensificação no uso de diuréticos por parte de pacientes a receberem tratamento fora do hospital (482 pacientes que intensificaram o uso de diuréticos no grupo Empagliflozina contra 610 no grupo placebo) [HR, 0.76; CI 95%, 0.67-0.86; p < 0.0001], demonstrando novamente aqui esta vantagem já descoberta no ensaio EMPEROR-Reduced (48, 77).

Combinando todos os dados discutidos acima e os restantes contidos no ensaio clínico, concluiu-se que a Empagliflozina, em pacientes com ICFEp, é capaz de reduzir o risco e a severidade de vários eventos envolvendo a IC, de forma rápida e com um efeito relevante (48, 77).

4.3) Potenciais Mecanismos de Ação responsáveis pelos benefícios da Empagliflozina na Insuficiência Cardíaca

Como comprovado no subcapítulo anterior, existe evidência comprovada de que a Empagliflozina é realmente capaz de trazer inúmeras vantagens a nível da IC. Contudo, os mecanismos de ação através dos quais a mesma exerce esta ação benéfica continuam, atualmente, ainda por comprovar, sendo necessários mais estudos de forma a se compreender na íntegra como todos funcionam e se interligam.

Apesar desta ressalva, existe já uma miríade de mecanismos propostos e explorados, sendo que os mesmos apontam para a probabilidade da presença de efeitos na diminuição das concentrações de sódio intracelular citoplasmático nos cardiomiócitos, efeitos hemodinâmicos e, ainda, efeitos metabólicos (78). Tendo em conta a elevada quantidade de mecanismos teorizados existentes na literatura, o facto de nenhum ser ainda integralmente aceite e a impossibilidade de expor os mesmos na sua totalidade neste documento, irei focar-me apenas em alguns mecanismos mais explorados na literatura em geral, expondo mais extensamente algumas abordagens bastante diferentes entre si.

4.3.1) Inibição do Trocador de Sódio-Hidrogénio de tipo 1 cardíaco (NHE1)

O trocador de sódio-hidrogénio de tipo 1 cardíaco (NHE1) é expresso no miocárdio e, em pacientes com IC, a expressão do mesmo está exacerbada (79), o que origina uma maior quantidade de sódio e cálcio intracelular, que por sua vez estabelece um ambiente pró-oxidante e pró-trombótico (80). Este primeiro mecanismo envolve, então, o bloqueio direto, pela Empagliflozina, de NHE1 e a consequente diminuição de sódio intracelular citoplasmático nos cardiomiócitos, que culmina essencialmente na diminuição de morte celular, mas também na melhoria da eficiência do metabolismo cardíaco e na prevenção de hipertrofia do miocárdio (81, 82).

É teorizado que a Empagliflozina, através da inibição direta de NHE1e impedindo assim a entrada de iões de sódio nos cardiomiócitos, reprima a expressão das RAC serine/threonine-protein kinases 1-3 (AKT1-3) e, por conseguinte, de Baculoviral IAP repeat-containing protein 2 (BIRC2). A repressão destes dois fatores, permite uma maior expressão dos fatores antiapoptóticos X-linked inhibitor of apoptosis (XIAP) e BIRC5, impedindo assim a sinalização da apoptose e morte celular dos cardiomiócitos, culminando na mitigação da progressão da IC. Adicionalmente, também se pensa que a Empagliflozina seja capaz de obviar ações nefastas, como hipertrofia e inflamação do miocárdio, catalisadas pela Sintetase de Óxido Nítrico 2 (NOS2) e pela Proteína de Regulação mTOR (RPTOR), aumentando assim as possíveis vias pelas quais esta molécula consegue mitigar a progressão da IC (81). Na figura 1 (retirada de (81)), encontram-se esquematizados todos os fatores

e mensageiros celulares envolvidos neste mecanismo subjacente ao NHE1, onde as setas verdes representam ativação do fator correspondente e as setas vermelhas representam inibição.

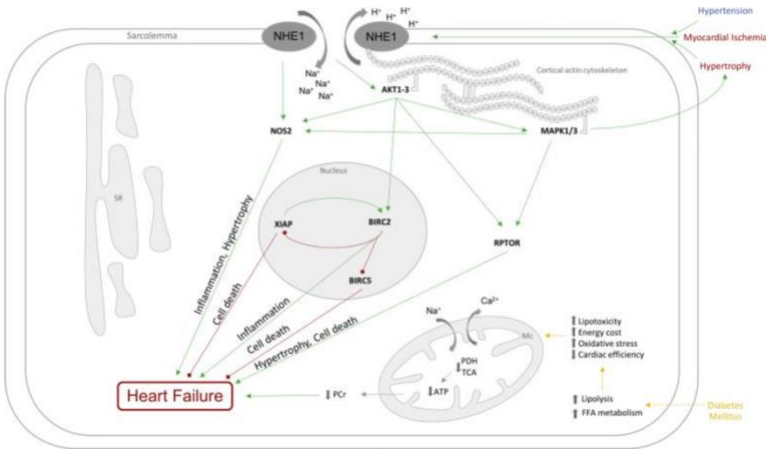


Figura 1 - Esquema ilustrativo do mecanismo envolvendo inibição de NHE1. Retirada de (81).

Este mecanismo é de longe um mais dos mais explorados, uma vez que se comprovou ser independente da inibição de SGLT2, típica da Empagliflozina, revelando assim efeitos diretos e independentes a nível cardíaco, podendo ser os mesmos responsáveis pelos benefícios CV da Empagliflozina (81, 82).

4.3.2) Melhoria das Condições de Carga Ventricular

Outro dos mecanismos mais discutidos envolve a melhoria das condições de carga ventricular, ligada aos efeitos hemodinâmicos exercidos pela Empagliflozina. Esta melhoria ocorre por um lado pela redução da pré-carga e, por outro lado, pela redução da pós-carga (83).

A inibição de SGLT2 (extensamente expresso na membrana apical dos túbulos proximais), pela Empagliflozina, promove a glicosúria, natriurese e, consequentemente, a diurese osmótica (69, 83, 84). Graças a esse efeito, a Empagliflozina demonstrou ser capaz de regular (reduzir) o volume plasmático 14 dias após o início do tratamento (85), diminuindo assim a pré-carga e induzindo hemoconcentração, culminando na melhoria das condições de carga ventricular (83).

É importante entender que estes benefícios não estão presentes nos diuréticos tradicionais, uma vez que este efeito diurético por parte dos iSGLT2 parece afetar em maior extensão os fluidos intersticiais em detrimento do volume intravascular. Isto revela-se especialmente vantajoso no caso dos pacientes com IC, uma vez que os mesmos já se caraterizam por terem baixo volume intravascular (que ainda se agrava na presença de diurese aumentada). Ao afetar em maior extensão os fluidos intersticiais, os iSGLT2 conseguem reduzir eventuais congestões sem afetar a perfusão sistémica, evitando a ativação de mecanismos compensatórios simpáticos e neurohormonais

(tradicionalmente ativados devido à diminuição de volume intravascular aquando do uso de diuréticos convencionais) que estão associados à progressão da IC (69, 83, 84). Na figura 2 (retirada de (83)), encontram-se ilustrados os efeitos da Empagliflozina (b) e dos diuréticos tradicionais (c) descritos neste parágrafo, de forma a tornar a discussão sobre os mesmos visualmente mais intuitiva.

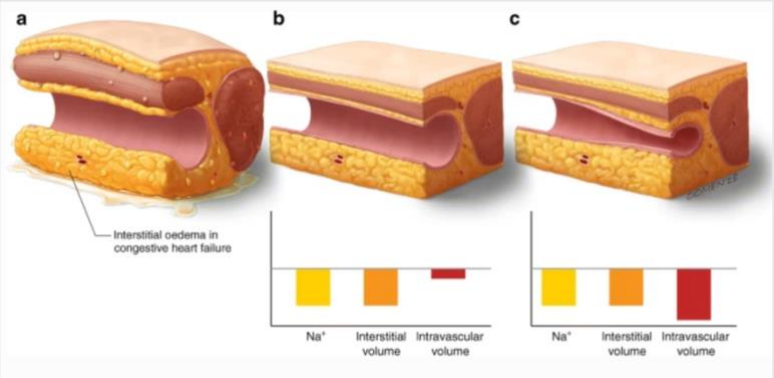


Figura 2 - Comparação dos efeitos hemodinâmicos exercidos pela Empagliflozina (b) e diuréticos tradicionais (c). Retirada de (83).

No que toca à pós-carga, a Empagliflozina é capaz de reduzir a pressão arterial (86) e melhorar o índice de rigidez da aorta e a função endotelial (87), melhorando também assim as condições de carga ventricular a jusante do miocárdio (83).

Outra vantagem da Empagliflozina, ainda neste espetro, inclui a promoção da excreção renal de ácido úrico (através do transportador da glucose 9), uma vez que níveis séricos elevados de ácido úrico estão intimamente ligados a complicações CV (69, 83).

No entanto, este mecanismo envolvendo efeitos hemodinâmicos tem algumas limitações. Entre outras, por um lado, já foi demonstrado que, algumas semanas após o início de tratamento, os efeitos diuréticos da Empagliflozina começam a diminuir (88) e, por outro lado, uma análise posterior do ensaio EMPEROR-Reduced revelou que, quando comparados pacientes com excesso de volume e pacientes euvolémicos, não houve qualquer efeito relevante da Empagliflozina sobre a hospitalização devido a IC e morte por problemas CV (89). Posto isto, mais evidência é necessária para validar (ou não) a relevância deste mecanismo para os efeitos benéficos CV da Empagliflozina (84).

4.3.3) Otimização do Metabolismo Energético Cardíaco

Este terceiro mecanismo é conhecido na gíria científica como mecanismo do "supercombustível", uma vez que explora a capacidade de a Empagliflozina (e os iSGLT2) induzir

mudanças no perfil metabólico energético do miocárdio, através da promoção do aumento de níveis de certos substratos mais eficientes e menos nefastos ao miocárdio.

Do ponto de vista metabólico, o miocárdio consegue gerar a sua energia através de vários substratos como glicose, ácidos gordos ou corpos cetónicos, sendo que o mesmo é capaz de selecionar qual o substrato mais adequado, mediante o panorama fisiológico do organismo e as necessidades a cada dado momento (71, 83, 90). No entanto, em miocárdios em situações precárias como na IC ou Diabetes, esta capacidade de balancear o uso dos vários substratos é perdida e o miocárdio passa a utilizar e a depender em demasiada extensão do metabolismo de ácidos gordos, resultando na acumulação exacerbada de intermediários de ácidos gordos, responsáveis por lipotoxicidade e por causar disfunção cardíaca (90, 91).

A Empagliflozina (e os iSGLT2) contraria esta problemática através do aumento dos níveis de corpos cetónicos, nomeadamente de β-hidroxibutirato. Para alcançar este efeito, a Empagliflozina, por um lado, induz um aumento no rácio glucagon/insulina (estimulando a cetogénese), através de um efeito sinérgico, promovendo não só a secreção de glucagon, como também a inibição da secreção de insulina (83, 92-94). Por outro lado, a Empagliflozina promove a diminuição da excreção renal de corpos cetónicos (83, 95).

Posto isto, quando comparados com ácidos gordos ou glicose, estes corpos cetónicos constituem um substrato muito mais eficiente, gerando mais adenosina trifosfato por cada átomo de oxigénio consumido (69, 96). Isto, induz o miocárdio a deslocar o seu metabolismo energético para o consumo destes corpos cetónicos (que estão em abundância), reduzindo assim as quantidades de oxigénio precisas pelo mesmo para realizar as suas funções fisiológicas, culminando não só numa melhor função cardíaca, como também numa maior eficiência a nível mecânico (69, 83, 96, 97).

4.3.4) Outros Mecanismos Propostos

Como referido anteriormente, existe uma grande variedade e quantidade de mecanismos propostos para os benefícios exercidos pela Empagliflozina (e pelos iSGLT2). Além dos mecanismos discutidos mais extensivamente a cima, destaco ainda a possibilidade da Empagliflozina atuar em vários campos, tais como na redução da necrose e fibrose cardíaca (*remodeling*); na alteração/modulação de adipocinas e tecido adiposo epicardíaco; na inibição de SGLT1; exercer efeitos nefroprotetores; exercer efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes e, ainda, modular fatores de risco CV (como peso, perfil lipídico ou níveis séricos de glicose) (69, 71, 83, 84).

5) Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca: Posicionamento da Empagliflozina (e dos iSGLT2's) nas *Guidelines* Internacionais Europeias

Uma vez já discutida toda a ligação da Empagliflozina e da IC, podemos transitar agora para o subcapítulo final deste tema de desenvolvimento e, por fim, enquadrar a Empagliflozina (e os restantes iSGLT2's) no fluxograma da terapêutica farmacológica da IC crónica.

É importante referir que, apesar da terapêutica farmacológica ser o *gold standard* atual da terapêutica da IC, existem opções não farmacológicas que vão desde mudanças no estilo de vida até dispositivos eletrónicos para auxiliar a função cardíaca, que podem ser implementados antes, durante ou caso a terapêutica farmacológica não esteja a ser eficaz (52).

Para realizar este enquadramento, então, utilizarei as "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure" (52) (desenvolvidas pela Sociedade Europeia de Cardiologia e com contribuição da Associação de Insuficiência Cardíaca, pertencente à mesma instituição), uma vez que são as Guidelines para a IC mais aceites na Europa e, por consequência, em Portugal.

Estas guidelines recomendam diversos fluxogramas, consoante o fenótipo da IC. Começando pela ICFEp, apesar de as guidelines mencionarem que existem estudos que revelam alguns benefícios dos iSGLT2's (como é o caso da Empagliflozina no estudo EMPEROR-Preserved) neste fenótipo da IC, para já as guidelines não preconizam o uso da Empagliflozina e dos iSGLT2's especificamente para o combate deste fenótipo e, apenas, recomendam tratamento sintomático da congestão (utilizando diuréticos) e a implementação de tratamento para as restantes comorbilidades e patologias que possam estar na origem da IC ou a agravar a mesma, como a Hipertensão (52).

Seguindo para a ICFEi, as guidelines também não preconizam o uso da Empagliflozina e dos iSGLT2's neste fenótipo da IC, recomendando como tratamento farmacológico os iECA, os Antagonistas do Recetor da Angiotensina 2 de tipo 1, os Bloqueadores Beta-Adrenérgicos, os Antagonistas dos Recetores Mineralocorticóides e ainda a associação Sacubitril/Valsartan. Além destes, novamente são recomendados os diuréticos com o objetivo de aliviar sintomas de congestão, caso os mesmo estejam presentes (52).

Finalizando os fenótipos da IC, surge a ICFEr. No caso então deste fenótipo, a Empagliflozina (e a Dapagliflozina) surge como recomendação de classe I e de nível A, que são a classe com maior nível de recomendação e o nível com maior evidência científica, respetivamente, segundo a escala classificativa destas guidelines (52).

As guidelines recomendam a adição de Empagliflozina (ou Dapagliflozina) em pacientes com ICFEr que já estejam a receber como tratamento a associação tripla de um iECA ou Associação Sacubitril/Valsartan, um Bloqueador Beta-Adrenérgico e um Antagonista dos Recetores Mineralocorticóides, independentemente da presença ou não de Diabetes Mellitus. Além destes,

surge a recomendação do uso de diuréticos para aliviar possíveis sintomas de congestão, com a ressalva de que o uso de iSGLT2's poderá ter o benefício extra de diminuir a quantidade e necessidade do uso de diuréticos, uma vez que também aumentam a diurese/natriurese, aliviando assim a congestão (52).

Em jeito conclusivo, apenas é recomendado o uso da Empagliflozina e a Dapagliflozina, segundo as "2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure", na ICFEr, não sendo recomendado nos restantes fenótipos da IC, apesar de no futuro poderem vir a constituir uma alternativa viável na ICFEp.

6) Pontos-chave e Conclusão

A IC assume-se como um grave problema de saúde pública no mundo e em Portugal e tem na doença cardíaca isquémica o seu principal fator causal, sendo que vários fatores de risco predispõem para a sua ocorrência, tais como obesidade, consumo de tabaco/álcool/drogas ou outras patologias. A principal causa de morte por IC é morte súbita cardíaca.

Esta é uma síndrome com vários fenótipos e caraterizada por vários sintomas (como dispneia) e sinais (como edema periférico) com origem em anormalidades cardíacas, que resultam em elevadas pressões intracardíacas e/ou débito cardíaco inadequado em repouso e/ou durante exercício físico. Na génese da IC, surgem vários mecanismos compensatórios – como ativação neurohormal, *remodeling* ventricular ou mecanismo de Frank-Starling, entre muitos outros – que ocorrem com vista à manutenção da PAM, mas que a longo prazo se revelam nocivos.

A Empagliflozina, desenvolvida inicialmente com vista ao tratamento da Diabetes Mellitus, obteve, recentemente, a aprovação para ser usada na IC, sendo que esta indicação teve origem nos estudos de segurança CV obrigatórios para novos antidiabéticos e nos ensaios clínicos EMPEROR-Reduced e EMPEROR-Preserved, que revelaram um benefício acrescido da Empagliflozina, principalmente, sobre o risco relativo de mortes CV e hospitalizações por IC. Os mecanismos de ação pelos quais a Empagliflozina exerce este efeito são, ainda, não completamente entendidos, sendo que na literatura se especula que este fármaco exerça efeitos metabólicos, efeitos hemodinâmicos ou ainda efeitos sobre o transporte iónico intracelular de sódio e cálcio.

No fluxograma do tratamento farmacológico para a IC, as guidelines europeias recomendam a adição de Empagliflozina à terapêutica de IC, apenas em pacientes com ICFEr e que já estejam a receber tratamento otimizado, independentemente da presença ou não de Diabetes Mellitus.

Em jeito conclusivo, a Empagliflozina assume-se como uma nova e importante adição ao arsenal terapêutico da IC (especialmente da ICFEr e possivelmente dos restantes fenótipos também), munindo-nos de mais uma opção eficaz (e necessária) para o tratamento deste grave problema de saúde pública, que terá tendência para se agravar no futuro a médio/longo prazo.

Tema de Desenvolvimento II – Isotretinoína e Depressão: Mito ou Fator Causal?

1) Introdução

1.1) Escolha do Tema de Desenvolvimento

Durante a minha permanência na FSA, aquando do atendimento ao balcão e dispensa de MPS, confrontei-me com um elevado número de utentes com afeções dermatológicas, sendo que estas têm um impacto muito relevante na vida das pessoas, seja a nível social ou físico/psicológico. Além disto, as doenças de pele afetam em torno de um terço da população mundial, assumindo-se como a quarta causa mais comum de doença, em geral (98).

Uma das condições com a qual mais me deparei foi a acne. Os utentes que procuravam ajuda para esta condição eram, maioritariamente, de idade jovem e vinham, inclusive, acompanhados dos seus encarregados de educação ou parentes mais velhos. Grande parte destes utentes já vinha com o intuito de adquirir medicação prescrita por dermatologistas e apresentava-se com muitas dúvidas, em especial, quanto à segurança dos fármacos escolhidos para o tratamento. Devido a isto, o farmacêutico adquire um papel chave, na medida em que poderá ser uma ajuda adicional a guiar os utentes durante o tratamento e a desmistificar algumas controvérsias e mitos da acne e dos seus tratamentos.

Pela minha experiência durante o estágio, uma das maiores controvérsias, no que toca ao tratamento da acne, e que mais preocupa os utentes e os seus familiares, prende-se com a Isotretinoína e os seus possíveis efeitos secundários. Este fármaco é visto na gíria popular como um "fármaco muito agressivo" que causa sempre vários tipos de problemas como baixas de imunidade, problemas hepáticos ou depressão.

É precisamente neste último efeito que me quero focar, explorando e desmistificando esta relação Isotretinoína – Depressão, com vista a responder, da melhor maneira possível, a esta questão tão controversa com base em evidência científica e não em dito "conhecimento popular". Com esta ordem de processos espero compilar a informação necessária para realizar o melhor aconselhamento possível e munir os utentes com informação relevante, atual e robusta, com vista aos mesmos tomarem decisões com base em ciência e não em rumores ou mitos do quotidiano.

1.2) Objetivos do Tema de Desenvolvimento

Para este tema de desenvolvimento, tracei como principal objetivo a desmistificação deste binómio isotretinoína – depressão, de forma que, quando contatado por utentes na FSA à procura de

ajuda em relação a este tema, possa esclarecer as suas questões e formá-los para esta temática, munindo-os de evidência científica e não de conhecimento popular.

Esta desmistificação passa por compreender quando e a partir de que relatados começou a surgir esta ligação e entender qual é a ciência que suporta esta relação, na forma de possíveis mecanismos exercidos pela isotretinoína, envolvimento em vias biológicas depressogénicas e, ainda, que estudos realmente comprovam ou não esta associação (e com que robustez).

Além deste objetivo central, também espero com este tema de desenvolvimento consolidar algumas temáticas mais gerais das duas patologias e fármaco envolvidos. Nomeadamente, quanto às patologias em estudo, explorar um pouco a sua génese e a sua inter-relação dinâmica, assim como alguma sintomatologia mais geral, fatores de risco e, ainda, quais são as opções de tratamento disponíveis para cada uma. Quanto ao fármaco, pretendo explorar um pouco o seu perfil geral, como eficiência, segurança e posologia, assim como explorar um pouco o seu mecanismo de ação tradicional.

2) A Acne e a Depressão

2.1) Acne

Começando pela Acne ou Acne vulgaris, esta é uma doença inflamatória crónica da unidade pilossebácea, isto é, da associação entre folículos pilosos e glândula sebácea (99-101). Esta condição, apesar de ter cariz cutâneo, afeta muito substancialmente a vertente psicológica dos indivíduos visados, sendo o impacto emocional causada pela mesma, inclusive, comparável ao impacto causado por patologias como a diabetes (102). Além do impacto físico e psicológico, a acne é também responsável por elevados gastos anuais, tanto para utentes, como para os serviços de saúde (100).

A acne é uma condição dermatológica bastante comum, sendo que o seu aparecimento tipicamente acontece durante o início da puberdade, chegando a ter uma incidência de 85% na adolescência (99, 100). Apesar de, na maioria dos casos, a extensão e gravidade da acne melhorar com o aumento da idade, a acne não é uma doença autolimitada da adolescência, mantendo-se, muitas vezes, na idade adulta (100, 101, 103).

Quanto à sua génese, fisiopatologia da acne é, essencialmente, um complexo processo multifacetado que envolve fatores ambientais e genéticos, bem como diversos mecanismos que se interligam e se conjugam, culminando em inflamação e no crescimento exacerbado de bactérias na unidade pilossebácea (100). Dentro destes processos, certos mecanismos ganham destaque, sendo eles a libertação de mediadores inflamatórios na pele, uma maior ação androgénica que provoca produção de sebo alterada (e aumentada), a colonização folicular por *Propionibacterium acnes* e, ainda, a alteração da queratinização (99, 101). Estes processos em sinergia levam à desregulação do

funcionamento da unidade pilossebácea, culminando na formação de comedões e lesões, no que, outrora, fora um poro normal (101).

A distribuição da acne pelo corpo está, portanto, intimamente interligada com a presença e densidade de unidades pilossebáceas, sendo mais abundante então nas costas, pescoço, peito e face (100). A acne pode ser classificada quanto às lesões em não inflamatória ou inflamatória. Acne não inflamatória é caraterizada pela presença de comedões abertos (pontos negros) ou fechados (pontos brancos), enquanto a acne inflamatória é caraterizada por nódulos, pápulas, pústulas ou quistos, sendo que vários quistos podem coalescer e formar lesões maiores. Esta última ocorre quando se dá a rutura de um comedão e a zona da derme adjacente fica congestionada de conteúdo proveniente da unidade pilossebácea. Em certas situações, a acne inflamatória pode, ainda, provocar hiperpigmentação local e/ou cicatrizes muito duradouras (104).

Quanto a tratamento, uma terapêutica para o combate à acne tem como objetivo central controlar e tratar as lesões. Desta forma, será possível limitar o período de extensão da patologia e prevenir o aparecimento de cicatrizes duradouras (105). Para isto, o arsenal terapêutico contra a acne dispõe de uma vasta gama de fármacos tópicos e sistémicos, assim como de produtos naturais e tratamentos não farmacológicos (99-101, 105). Além destes tratamentos propriamente ditos, também a higiene diária da pele tem um papel ativo e importante, assim como eliminar quaisquer fatores extrínsecos que possam potenciar o aparecimento da acne (100).

2.2) A Depressão

A Depressão é uma desordem mental muito complexa e frequente que afeta cerca de 3,8% de toda a população mundial, chegando a afetar em torno de 5% da população de idade adulta. Além disto, esta patologia afeta pessoas de todos os estratos sociais e de todas as idades, assumindo-se como uma das doenças que mais contribui para o impacto geral da doença na vida humana, ocupando, inclusive, um lugar cimeiro na ignóbil lista das maiores causas de incapacidade devido a doença (106).

A nível de sintomatologia, um típico paciente com depressão apresenta-se com um quadro generalizado de tristeza, irritabilidade, anedonia e falta de esperança, sendo que os episódios depressivos podem ter duração prolongada. Outros sintomas, muitas vezes presentes, incluem anorexia, distúrbios do sono, falta de concentração, manifestações físicas (como fadiga generalizada) e/ou, um dos mais temíveis, pensamentos suicidas (106, 107).

Fisiopatologicamente, cada vez mais se acredita que a etiologia da depressão seja muito heterogénea, caraterizada pela presença de vários mecanismos neurobiológicos a ocorrer ao mesmo tempo. As hipóteses que têm ganho mais relevo na atualidade consistem na vulnerabilidade genética, na deficiência em monoaminas, na disfunção de zonas específicas do cérebro, na presença de

processos neurotóxicos, na atividade reduzida do sistema gabaérgico, na alteração da atividade do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, na desregulação glutaminérgica e na disfunção do ritmo circadiano. Cada um destes mecanismos apresenta diferentes graus de evidência no que toca ao seu envolvimento na génese da depressão, acreditando-se que o envolvimento de vários destes mecanismos, concomitantemente, possa explicar o aparecimento da depressão (108).

No que toca a tratamento, a terapêutica de combate à depressão irá depender da extensão e gravidade da mesma. Esta terapêutica poderá ter uma vertente psicoterapêutica, uma vertente farmacológica ou uma combinação de ambas. São exemplos de fármacos de primeira linha para tratamento da depressão major os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (como a fluoxetina, a venlafaxina ou a paroxetina), os inibidores não seletivos da recaptação da serotonina (como a venlafaxina), a mirtazapina e o bupropiom, entre outros (109).

2.3) A Ponte entre a Acne e a Depressão

Como mencionado anteriormente, a acne afeta profundamente a qualidade de vida, constituindo um fator de risco muito relevante para o aparecimento de problemas de foro psicológico, seja em adolescentes, jovens ou adultos, e independentemente do género (99, 110).

A pele é um órgão vital para a vida social e para a aparência em geral, sendo que a pressão social e cultural muitas vezes leva à marginalização de pessoas com pele "imperfeita" (99). Uma vez que as lesões acneicas se podem desenvolver em zonas anatómicas da pele expostas no dia-a-dia, isto leva a que pessoas afetadas possam desenvolver baixa auto-estima e baixa auto-confiança, podendo, inclusive, em situações mais graves, desenvolver quadros depressivos e, até mesmo, pensamentos suicidas (110-112).

Além disto, uma vez que a acne se tende a desenvolver e atingir o seu pico durante a adolescência, que é uma fase da vida humana onde o desenvolver da personalidade, auto-estima e confiança são fulcrais, a acne poderá constituir aqui um potencial agente depressor, numa população por si só já predisposta ao aparecimento destes quadros depressivos (99).

Contudo, é importante referir que a relação severidade da acne e gravidade do quadro depressivo, não parece seguir uma tendência de proporcionalidade direta, sendo que diferentes pessoas poderão reagir de maneiras diferentes a acnes com a mesma severidade, ou até mesmo pessoas com acnes menos severos poderão desenvolver quadros depressivos mais graves, do que quando comparados com pessoas com quadros mais severos de acne (99, 113).

3) A Isotretinoína

Dentro dos tratamentos farmacológicos sistémicos para a acne, surge a Isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinóico). Este fármaco, registado em 1983 na Europa (114), é um retinóide derivado da vitamina A e estereoisómero do ácido *all-trans*-retinóico (ou tretinoína) (105, 115).

A isotretinoína é vista como o ex-libris do tratamento para a acne, na medida em que é um fármaco muito eficiente, atingindo 85% de rácio de cura (116) e sendo o único do arsenal terapêutico para a acne que consegue alterar o curso da patologia suprimindo a acne a longo prazo (100, 101, 117, 118).

A somar ao supramencionado, a isotretinoína é o único tratamento para a acne capaz de atuar nos quatro fatores patogénicos mais relevantes da acne (discutidos também anteriormente) (101, 105), razão pela qual consegue atingir resultados tão favoráveis e duradouros enunciados anteriormente. A isotretinoína atua, então, através da promoção da diminuição da atividade da glândula sebácea e consequente diminuição de produção de sebo. Esta última, além de favorável *per si*, também promove a diminuição de colonização dos folículos por *P acnes*, uma vez que altera o microambiente do folículo, tornando-o mais inóspito para a bactéria (100, 105, 115). Adicionalmente, a isotretinoína é capaz de diminuir a comedogénese, através da inibição da hiperplasia dos queratinócitos (100, 118) e ainda possui propriedades anti-inflamatórias, resultantes provavelmente da alteração da quimiotaxia de monócitos ou devido à redução na população de *P acnes* (118-120).

A isotretinoína está indicada, em Portugal, para pacientes com mais de 12 anos com formas graves de acne, como acne com risco de originar cicatrizes definitivas, acne conglobata ou acne nódulo-quístico, que não sejam sensíveis a terapias convencionais com combinação de antibioterapia sistémica e terapêutica tópica. A dose de isotretinoína deverá ser iniciada em 0,5 mg/Kg/dia e, consoante resposta terapêutica e efeitos adversos, poderá ser ajustada dentro do intervalo 0,5 – 1 mg/Kg/dia, tendo a duração do tratamento entre 16 e 24 semanas (mediante a dose diária), uma vez que o sucesso terapêutico está diretamente ligado à dose total administrada (que não deverá exceder 120-150 mg/Kg). De referir que a toma da dose diária de isotretinoína deverá ser ingerida com alimentos, uma vez que desta forma a sua biodisponibilidade duplica (quando comparada com uma toma em jejum) (115).

Contudo, a isotretinoína também apresenta diversos efeitos adversos, incluindo teratogenicidade, mudanças no perfil lipídico sérico ou fotossensibilidade, sendo os seus efeitos de secura da pele e mucosas (como queilite) os mais frequentemente reportados (99, 100, 121). Além destes, são também listadas no RCM da Isotretinoína, nos efeitos adversos possíveis, perturbações do foro psiquiátrico como depressão (115, 121), que (como já discutido anteriormente) são muito

temidas pelos pacientes e vistas pelos mesmos como praticamente certas aquando da toma de isotretinoína.

4) O Controverso Binómio Isotretinoína - Depressão

Como discutido anteriormente, esta tríade de acne - depressão – isotretinoína é uma relação complexa e que, sem dúvida, merece a atenção da ciência. Das três arestas que compõem esta tríade, duas estão bem estabelecidas, na medida em que se conhece bem tanto a relação entre a acne e a depressão, assim como os efeitos da isotretinoína sobre a acne. No entanto, a terceira aresta, o binómio isotretinoína – depressão, mantém-se muito controverso tanto cientificamente, como clinicamente (122).

Para explorar esta temática de forma metódica e estruturada, penso que o ponto de partida ideal será estabelecer uma cronologia de eventos, de forma a entender quando e com base em que dados começaram a surgir os relatos do possível efeito causal entre a isotretinoína e a depressão.

Após isso, irei explorar os possíveis mecanismos e vias biológicas que a literatura especula poderem explicar este efeito causal, com vista a entender efetivamente se há razões mecanísticas que permitam associar a isotretinoína com a fisiopatologia da depressão e suportar esta relação.

4.1) Cronologia de Eventos

A relação isotretinoína – depressão começou a desenhar-se logo após a comercialização da mesma. Ainda em 1982, Meyskens reportou que 25% dos seus pacientes (que estavam a receber isotretinoína para tratamento de cancro) desenvolveram sintomatologia depressiva e suicida, atribuindo a causalidade ao fármaco (123). No ano seguinte, Hazen reportou dados semelhantes adicionais, na medida em que 6 dos seus 110 pacientes a serem tratados com isotretinoína (desta vez para uma desordem queratinosa ou para a acne) reportaram sintomas condizentes com depressão (124).

Mais tarde, em 1998, a FDA colocou em circulação um aviso, sinalizando a possível relação causal entre a isotretinoína e o aparecimento de distúrbios psicológicos como a depressão (122). Contudo, em 2002, a American Academy of Dermatology reuniu um painel de especialistas para discutirem os estudos disponíveis sobre este assunto, até à data. Esses estudos não passavam de estudos com pequena amostragem e, segundo o painel, com falhas na metodologia, pelo que o mesmo decidiu que seria necessária mais evidência científica que justificasse esta conexão (125). Desde então e até à atualidade, diversos estudos foram publicados na tentativa de desmistificar esta relação, não se chegando, contudo, ainda, a uma resposta definitiva.

4.2) Possíveis Vias Biológicas e Mecanísticas

De forma a comprovar uma relação causal entre a isotretinoína e a depressão, é necessário que se estabeleçam vias biológicas e mecanismos que possam explicar esses efeitos por parte do fármaco (125). No entanto, é importante reter que, até aos dias de hoje, não foi possível comprovar, na íntegra e de forma robusta, que a isotretinoína esteja envolvida em algum mecanismo ou via biológica que provoque o aparecimento de depressão. Na literatura existem algumas teorias, assim como estudos experimentais em animais, que indiciam algumas possibilidades, ainda que sem a robustez para, definitivamente, comprovar e estabelecer um efeito causal.

A isotretinoína, uma vez que é derivada da vitamina A, é um composto lipofílico e, portanto, consegue atravessar a barreira hematoencefálica e interagir com recetores retinóides intracelulares no sistema nervoso central, nomeadamente no tecido cerebral (122). Estes recetores encontram-se em zonas anatómicas associadas à génese depressão, nomeadamente no hipocampo, no córtex pré-frontal medial (incluindo o córtex orbitofrontal) e no corpo estriado (126).

Desta forma, é teorizado que, se existe sinalização por parte do ácido retinóico nestes locais anatómicos e os mesmos estão associados à depressão, é possível que a isotretinoína possa de alguma forma desencadear a génese da mesma, através da modulação dos neurotransmissores desses locais anatómicos (126). É especulado então que, para isso, a isotretinoína possa afetar a neurogénese no hipocampo, a atividade orbitofrontal e, ainda, os sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos, entre outros (122, 126).

4.2.1) Neurogénese do Hipocampo

Uma das regiões cerebrais onde os neurónios estão em constante nascimento (e consequente) reposição é o hipocampo, fenómeno chamado de neurogénese (125). A diminuição desta neurogénese no hipocampo, assim como o decréscimo no volume do mesmo, são sugeridos como fatores causais para o desenvolvimento da depressão (125, 127, 128). Adicionalmente, fármacos antidepressivos, parecem modular positivamente a neurogénese no hipocampo e com isso promover a melhoria do sintomas de depressão (125, 129).

Alguns estudos experimentais com ratos, demonstraram que o tratamento dos mesmos com ácido retinóico, pode levar a um decréscimo tanto do volume do hipocampo, como da neurogénese no mesmo (130, 131).

Logo, se a isotretinoína provoca este efeito de neurogénese reprimida e diminuição do volume do hipocampo e os mesmos são, por um lado, típicos da depressão e, por outro lado, contrários à ação exercida por fármacos antidepressivos, este efeito poderá, então, constituir um

possível mecanismo compatível com o aparecimento de depressão, caso o mesmo se verifique de maneira semelhante em humanos (125, 126).

4.2.2) Atividade do Córtex Orbitofrontal

A região do córtex orbitofrontal é outra região cerebral associada à mediação de sintomas de depressão (125, 126, 132), uma vez que um menor volume desta região, a perda de neurónios e glia na mesma e, ainda, um decréscimo na sua função, têm sido relatados em pacientes com depressão (133-135).

Um estudo, por Bremner *et al*, utilizou imagiologia de forma a estabelecer alguma relação entre o uso de retinóides e a atividade cerebral. Neste estudo, foram feitas tomografias por emissão de positrões a pacientes antes de receberem tratamento e após 4 meses do mesmo, de forma a avaliar como o tratamento afetaria a atividade cerebral. Os 28 pacientes selecionados tinham acne resistente a tratamento com antibioterapia de 3 meses e, para este estudo em questão, decidiram com o seu médico, fazer uma segunda ronda de antibioterapia (grupo antibiótico) ou fazer uma ronda de isotretinoína (grupo isotretinoína), ou seja, a divisão entre grupos não foi aleatória (132).

No final dos 4 meses, apenas as tomografias do grupo isotretinoína revelaram um decréscimo na atividade cerebral do córtex orbitofrontal, demonstrando assim mais um possível envolvimento da isotretinoína ao nível de um local anatómico envolvido na fisiopatologia da depressão. Apesar disto, neste estudo não houve qualquer diferença entre os dois grupos formados, no que toca a sintomas depressivos e/ou severidade dos mesmos (132).

4.2.3) Sistemas Serotoninérgicos e Dopaminérgicos

Um dos fatores chave, segundo a hipótese das monoaminas, para a patogénese da depressão consiste na depleção de um ou mais neurotransmissores dessa classe, incluindo serotonina, dopamina ou noradrenalina (126).

Iniciando com o sistema serotoninérgico, apesar da informação ser escassa neste tópico, existe um estudo, realizado *in vitro*, onde se tentou estabelecer a relação entre a isotretinoína e o sistema serotoninérgico. Para este estudo, foram utilizadas células da linha RN46A-B14 (obtidas de linhagens de embriões de ratos), que sintetizam serotonina e expressam tanto o transportador de recaptação da serotonina, como o recetor da serotonina 5-HT1A (136).

Após serem tratadas, durante 48 ou 96 horas, com 0, 2.5 ou 10 μM de isotretinoína, foi revelado que tanto os níveis de serotonina intracelulares, como os níveis de 5-HT_{1A} e de transportador de recaptação da serotonina, estavam aumentados em células tratadas com isotretinoína, quando

comparadas com o grupo controlo (136). Com isto, os autores concluíram que a isotretinoína poderá promover uma quantidade diminuída de serotonina na fenda sináptica e, dessa forma, contribuir para o aparecimento de sintomas depressivos e a instalação de depressão (136).

Transitando para o sistema dopaminérgico, o perfil de distribuição de ácido retinóico no cérebro adulto assemelha-se bastante com o perfil de distribuição cerebral da dopamina, na medida me que as concentrações são mais elevadas no núcleo accumbens e no corpo estriado. Além disto, em certos terminais dopaminérgicos que enervam o corpo estriado, existe uma enzima chamada retinaldeído desidrogenase 1, que é fulcral para a síntese de ácido retinóico (125).

É relatado que o ácido retinóico é capaz de interagir com o sistema dopaminérgico através da indução de um aumento na expressão de genes envolvidos na transmissão da sinalização dopaminérgica, supostamente aumentando assim a atividade dopaminérgica (125, 126).

No entanto, este facto iria completamente contra um mecanismo depressogénico e, portanto, é especulado que, paradoxalmente, esta ação tenha o efeito contrário, levando a uma diminuição da atividade dopaminérgica, a longo prazo, através de um mecanismo de *feedback* negativo (125, 126). Esta teoria é suportada pelo facto de possíveis sintomas de depressão aquando do uso de isotretinoína apenas se manifestarem várias semanas após o início do tratamento, sendo então provável que o efeito da mesma tenha origem num efeito cumulativo e não por via direta de expressão de genes (126).

Especula-se, adicionalmente, que para isto, o ácido retinóico induza a expressão acentuada do recetor da dopamina D2 (recetor dopaminérgico com baixa afinidade pelos ligandos), resultando, a longo prazo, numa maior presença de recetores em número absoluto, contudo de menor afinidade, culminando, ao todo, num decréscimo da atividade dopaminérgica e desta forma contribuir para o aparecimento de sintomas de depressão (125, 126).

5) A Evidência

Agora que entendemos por um lado, quando e por que razão surgiu esta associação entre a isotretinoína e a depressão e, por outro lado, identificamos possíveis mecanismos e vias biológicas nas quais a isotretinoína se poderá intrometer, podemos agora passar para a última fase deste tema de desenvolvimento e explorar o que efetivamente nos diz a prática clínica e a evidência científica presente na literatura.

5.1) Algumas Considerações

Antes de explorar a literatura, é importante reter que esta relação isotretinoína – depressão não é uma relação fácil de explorar, interpretar e quantificar e isto deve-se a vários fatores.

Primeiramente, a condição que a isotretinoína se propõe a tratar, a acne, já potencialmente predispõe a população em estudo à ocorrência de depressão, tornando muito difícil atribuir a verdadeira causa do estado depressivo. Terá sido um efeito do fármaco? Ou terá sido efeito da própria acne? Ou será uma combinação de ambos? Ou seja, existe um risco de fundo que terá de ser tido em conta (137).

Outra variável que poderá estar em jogo e atuar como possível fonte de confusão é o facto de o efeito poder não ter origem no fármaco de forma direta, mas sim indireta, isto é, por exemplo, um paciente poderá achar que ao tomar isotretinoína resolverá a sua acne, porém o tratamento falha e o impacto desta falha poderá levar à instalação de um quadro depressivo, na medida em que houve aqui uma esperança não alcançada. Ou seja, podemos estar na presença de um efeito psicológico independente do tratamento e que é deveras difícil de identificar (137).

Adicionalmente, o tipo ideal de estudo para explorar este tipo de relação seriam ensaios clínicos randomizados controlados onde se comparassem os efeitos entre a isotretinoína, outros agentes e um placebo. No entanto, seria pouco ético expor um grupo de pacientes com acne moderada ou severa a um placebo, na medida em que estes não veriam resultados e melhorias do estado da sua acne (138). Desta forma, torna-se desafiante construir evidência robusta, uma vez que os próprios tipos de estudos disponíveis carecem do grau de força desejado.

5.2) O que nos diz a Evidência na Literatura

Passando então para a literatura e tendo em conta o discutido anteriormente, existe uma miríade de estudos sobre este tema, sendo impossível cobri-los a todos. Devido a isto e de forma a incluir o máximo de evidência, decidi procurar e explorar revisões sistemáticas e meta-análises sobre este tema, com vista à melhor estruturação da informação.

Antecipando a exploração destas revisões sistemáticas e meta-análises, a conclusão global que se chegou nas mesmas, foi de que a evidência de uma ligação causal geral entre a isotretinoína e a depressão, clinicamente, parece não existir. Aliás, foi demonstrado que até poderá haver uma ligação contrária, na medida em que o tratamento da condição inicial (acne), poderá levar a uma melhoria de eventuais sintomas/quadros de depressão, sendo esse o efeito global manifestado.

Contudo, todas elas continuam a sugerir uma forte monitorização e seguimento dos pacientes tratados com isotretinoína, de forma a garantir uma maior segurança dos pacientes, até se realizarem ensaios e estudos com maior robustez que nos permitam chegar a uma conclusão/ resposta definitiva.

Iniciando por uma revisão sistemática de Chandrasekaran *et al (*139*)*, esta selecionou 9 estudos de um grupo de 4783 estudos encontrados no *PubMed*, *Cochrane* e *Google Scholar*. Esta seleção teve por base as "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines" e os estudos excluídos, não foram selecionados, entre outras razões, devido a terem resultados inconclusivos, amostragem populacional demasiado pequena e/ou informação insuficiente. É importante referir, ainda, que só foram incluídos estudos publicados até um período máximo de 10 anos antes do dia em que foi efetuada a pesquisa inicial de estudos para a revisão.

Dentro destes 9 estudos, 2 estudos reportaram uma ligação causal entre a isotretinoína e a depressão, 5 estudos reportaram não existir sequer uma ligação entre ambos e, por fim, dois estudos reportaram uma melhoria nos sintomas de depressão, aquando de tratamento com isotretinoína.

Esta revisão sistemática assinala como limitações da mesma, a inadequada amostragem de população em vários dos estudos e a não inclusão de ensaios clínicos randomizados controlados (devido à inexistência dos mesmos).

Os autores desta revisão sistemática concluíram que uma ligação causal entre a isotretinoína e depressão não pode ser excluída e negligenciada. No entanto, os mesmos concluem que esta ligação é mais provável de acontecer em pacientes com problemas do foro psicológico anteriores e, portanto, o tratamento da acne com isotretinoína não deve ser evitado, mas sim os fatores de risco avaliados e monitorização durante o mesmo deve ser implementada e personalizada.

Transitando agora para uma revisão sistemática e meta-análise da autoria de Li *et al* (138), esta, mais uma vez, selecionou determinados estudos com base nas "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines" e juntou artigos escritos em inglês publicados entre Maio de 1984 e Dezembro de 2017 no *PubMed*, *Cochrane* e *Embase*. Foram selecionados, após a triagem, 20 estudos para serem tratados estatisticamente.

Para serem incluídos na meta-análise, os estudos tinham de ser válidos quanto a três critérios: critério 1) ser um ensaio clínico randomizado controlado, um estudo prospetivo ou retrospetivo, um estudo caso-controlo *nested*, ou um estudo caso-controlo com base em população. Critério 2) comparar isotretinoína com outros regimes terapêuticos ou comparar os estados antes e após o tratamento com isotretinoína. Critério 3) apresentar diretamente o risco relativo entre o uso de isotretinoína e o aparecimento de depressão ou apresentar a mudança dos sintomas de depressão através de uma escala ou reportar o número de pacientes com depressão antes e depois do tratamento com isotretinoína.

Os principais parâmetros de avaliação estatísticos escolhidos foram a diferença média standardizada e, ainda, o risco relativo. Os dados dos estudos foram tratados estatisticamente,

revelando, entre outros dados, uma diferença média standardizada de -0.33 [95% CI, −0.51 até −0.15, p<0.05] e um risco relativo de 1,15 [95% CI, 0.60 até 2.21, p = 0.14]. Com base nestes resultados e no resto do tratamento estatístico, os autores concluíram que, apesar do risco de efeitos depressivos por parte da isotretinoína não ser teoricamente nulo, este risco é compensado pelos efeitos favoráveis da isotretinoína sobre a acne em si, ou seja, a isotretinoína poderá até melhorar possíveis sintomas de depressão, através da melhoria da acne, que será a provável instigadora inicial do estado depressivo.

Este estudo aponta como fatores de robustez para as suas conclusões, o facto de a maior parte dos estudos serem prospetivos, o facto de explorarem a heterogeneidade através de meta-regressão, subgrupos e por sensibilidade e, ainda, o facto de os estudos incluídos serem, na sua maioria, de qualidade moderada a alta, segundo a escala de nove estrelas de Newcastle-Ottawa.

Como limitações, os autores apontam a variabilidade dos tratamentos com isotretinoína entre os estudos incluídos (nomeadamente na dose de fármaco, duração da terapêutica e nas escalas de depressão usadas), o facto de nenhum ensaio clínico randomizado controlado ser incluído (devido à não existência do mesmo) e, ainda, o facto de que o poder estatístico e a deteção de efeitos menores terem sido comprometidos, devido à pequena amostra populacional de alguns dos estudos incluídos.

Finalizando com uma revisão sistemática e meta-análise por Huang *et al* (122), de acordo com as "Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines", esta compilou 31 estudos retirados do *PubMed*, *MEDLINE*, *Cochrane* e *Embase*, publicados até Setembro de 2016.

Para serem incluídos nesta meta-análise, os estudos tinham de apresentar dados quantitativos sobre a depressão ou apresentar dados sobre a prevalência da mesma, na população em estudo. Além disto, só foram incluídos estudos nos quais participassem mais de 15 pacientes, dando-se primazia a estudos com populações amostrais grandes.

Os principais parâmetros de avaliação utilizados foram a mudança na avaliação quantitativa da depressão (antes e após tratamento) e a prevalência da depressão, utilizando como dados estatísticos para isso, à semelhança do estudo de Li *et al*, a diferença média standardizada e o risco relativo. Após o tratamento estatístico, os autores concluíram que não existia uma mudança significativa entre as quantificações do estado depressivo antes e após tratamento, entre os grupos de pacientes que recebiam isotretinoína ou outro tratamento [Diferença Média Standardizada = -0.334, CI 95%, -0.680 até 0.011]. Além disto, a prevalência de depressão parece diminuir após tratamento com isotretinoína [Risco Relativo = 0.588, 95% CI, 0.382 até 0.904]. Com base nos resultados globais, os autores concluíram que, apesar de alguma suscetibilidade interindividual ao aparecimento de depressão durante o tratamento com isotretinoína poder estar presente, a evidência existente parece apontar para uma relação geral não causal entre este fármaco e a depressão, podendo até, o

tratamento da acne em si, por parte da isotretinoína, beneficiar a melhoria/resolução de eventuais estados depressivos.

Os autores assumiram como principais limitações do estudo a grande intervariabilidade entre os vários estudos selecionados e, ainda, a não inclusão de ensaios clínicos randomizados controlados (devido à inexistência dos mesmos sobre este tema).

6) Pontos-chave e Conclusão

A acne é uma doença inflamatória crónica da unidade pilossebácea muito frequente na adolescência, mas que também é muito prevalente na idade adulta. Apesar do cariz maioritariamente cutâneo, esta patologia também afeta muito extensamente a vertente psicológica, sendo um fator de risco para o desenvolvimento de depressão.

Esta última, é uma desordem mental muito complexa e frequente que afeta cerca de 3,8% de toda a população mundial, chegando a afetar em torno de 5% da população de idade adulta. São ambas doenças que afetam muito a qualidade de vida dos afetados.

O ex-libris do tratamento sistémico da acne é a isotretinoína, sendo um fármaco muito eficiente, mas que também possui a sua cota parte de efeitos adversos. Um destes efeitos, muito temido pela população que toma isotretinoína, especula-se que seja a promoção da génese da depressão, sendo que os primeiros casos foram reportados ainda no ano do seu início de comercialização.

A relação isotretinoína – depressão permanece então muito dúbia e controversa, sendo que se teoriza, na literatura, que esta ação poderá surgir de efeitos da isotretinoína sobre o sistema nervoso central, nomeadamente na neurogénese no hipocampo, na atividade do córtex orbitofrontal e, ainda, na ação sobre os sistemas dopaminérgicos e serotoninérgicos.

A evidência presente na literatura não permite concluir nenhuma resposta definitiva e robusta. Por um lado, é sabido que a isotretinoína consegue transpor a barreira hematoencefálica e atingir o sistema nervoso central e, por outro lado, também se conhece a presença de recetores retinóides ao nível do mesmo. No entanto, é provável que, como algumas meta-análises já especulam, a isotretinoína possa até exercer um efeito contrário e diminuir sintomas e prevalência de depressão, na medida em que poderá, ao atuar sobre a acne e diminuir a sua gravidade e extensão, mediar indiretamente a melhoria de sintomatologia depressiva derivada inicialmente da mesma.

Em jeito conclusivo, a isotretinoína mantém-se uma alternativa muito eficiente para o tratamento da acne e, apesar de uma ligação causal entre a mesma e a depressão não ser provável, é necessária cautela e monitorização personalizada aquando da prescrição da mesma, especialmente em indivíduos mais suscetíveis a quadros depressivos, até que se chegue a evidencia mais robusta, de forma a garantir a segurança dos mesmos.

Considerações Finais

O estágio curricular por mim efeituado e ao que este documento diz respeito, foi sem dúvida crucial para a minha formação enquanto farmacêutico e profissional de saúde, ajudando tanto a delinear e a traçar o esboço do meu futuro perfil profissional, como a esculpir um pouco mais aquele que é o meu perfil como pessoa.

Considero que o estágio me muniu de experiências e valências que me permitirão no futuro compreender e atender às necessidades da população e comunidade inerentes ao meu local de trabalho, com a brevidade, qualidade e sensibilidade que se espera do profissional farmacêutico, seja no panorama de farmácia comunitária e hospitalar ou até mesmo num outro panorama. O estágio curricular também me permitiu vivenciar a polivalência que se espera de um profissional farmacêutico, sendo o mesmo pautado não só pelo conhecimento teórico-científico, mas também por competências ao nível da gestão e da comunicação interpessoal.

Para isto, muito contribuíram os meus dois locais de estágio, que considero terem sido dois ambientes onde tanto a interajuda, como o incentivo à autonomia, estiveram permanentemente presentes e, dessa forma, me permitiram aprender e evoluir organicamente.

O fator-chave que levo destes seis meses é que, agora, compreendo ainda melhor que a profissão farmacêutica é uma constante evolução e aprendizagem. Os tempos mudam, os conhecimentos alteram-se e o mundo transforma-se, e nós como profissionais de saúde temos de estar sempre na linha da frente desta constante dinâmica de mudança, adaptando-nos sempre às novas realidades e desafios do dia-a-dia, para que possamos promover à população o melhor aconselhamento e cuidado possível. Com os temas que desenvolvi, tentei abordar isto mesmo, escolhendo temas pertinentes, atuais e, até mesmo, controversos, de forma a sujeitar-me a uma procura ativa e desafiante por uma resposta científica às problemáticas, alargando assim os meus conhecimentos e exponenciando os já adquiridos.

Findados os seis meses do meu estágio curricular, sinto que todos os desafios e todas as dificuldades encontradas, assim como todas as lições e aprendizagens obtidas, serviram de uma forma ou de outra para o meu crescimento como (futuro) profissional de saúde e se irão, certamente, revelar muito úteis no futuro que se advém.

Bibliografia

1. Instituto Nacional de Estatística de Portugal. Plataforma de divulgação dos Censos 2021 – Resultados Provisórios. 2021. [11/06/2022]. Available from: https://censos.ine.pt/xportal/xmain?xlang=pt&xpgid=censos21_dados&xpid=CENSOS21.
2. Kley Hertz Farmacêutica S.A. Bula Profissional do Resfenol®. Bulário Eletrônico da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Brasil (ANVISA). 2014. [10/02/2022]. Available from: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351223072200244/.
3. Johnson & Johnson L. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Cêgripe®. InfoMed - INFARMED. 2009. [10/02/2022]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml.
4. P&G Health Germany GmbH. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Griponal®. InfoMed - INFARMED. 2021. [10/02/2022]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml.
5. Omega Pharma Portuguesa L. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Antigrippine Triefeffect®. InfoMed - INFARMED. 2017. [10/02/2022]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml.
6. World Health Organization. Cardiovascular Diseases Key Facts. WHO Official Site. 2021. [22/05/2022]. Available from: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds).
7. INE | DGS/MS - INE - PORDATA. Percentagem de Óbitos por Doenças do Aparelho Respiratório em Portugal. PORDATA - Site Oficial da Fundação Francisco Manuel dos Santos 2022 [22/05/2022]. Available from: https://www.pordata.pt/Portugal/%C3%93bitos+por+algumas+causas+de+morte+(percentagem)-758.
8. World Health Organization. Hypertension Key Facts. WHO Official Site. 2021. [22/05/2022]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension.
9. Rodrigues AP GV, Kislay I, Graff-Iversen S, Cordeiro E, Silva AC, Namorado S, Barreto M, Gil AP, Antunes L, Santos A, Pereira-Miguel J, Nunes B, Matias-Dias C, INSEF Research Group. Hypertension prevalence in Portugal: results from the first Portuguese Health Examination Survey 2015. Boletim Epidemiológico Observações. 2017;6:11-4.
10. World Health Organization. Diabetes Key Facts. WHO Official Site. 2021. [22/05/2022]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
11. JF. R. Diabetes: Factos e Números

2016, 2017 e 2018. Revista Portuguesa de Diabetes. 2020.;15(1):19-27.
12. He FJ, Li J, Macgregor GA. Effect of longer term modest salt reduction on blood pressure: Cochrane systematic review and meta-analysis of randomised trials. Bmj. 2013;346:f1325.
13. Saco-Ledo G, Valenzuela PL, Ruiz-Hurtado G, Ruilope LM, Lucia A. Exercise Reduces Ambulatory Blood Pressure in Patients With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc. 2020;9(24):e018487.
14. Uusitupa M, Khan TA, Viguiliouk E, Kahleova H, Rivellese AA, Hermansen K, et al. Prevention of Type 2 Diabetes by Lifestyle Changes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2019;11(11).
15. Barbaresko J, Rienks J, Nöthlings U. Lifestyle Indices and Cardiovascular Disease Risk: A Meta-analysis. Am J Prev Med. 2018;55(4):555-64.
16. Direção Geral de Saúde (DGS). Norma nº 020/2011, atualizada a 19/03/2013: Hipertensão Arterial: definição e classificação. Site Oficial das Normas da DGS. 2011. [22/05/2022]. Available from: https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/hipertensao-arterial-definicao-e-classificacao/.
17. van der Rhee HJ, de Vries E, Coebergh JW. Regular sun exposure benefits health. Med Hypotheses. 2016;97:34-7.

18. Dennis LK, Vanbeek MJ, Beane Freeman LE, Smith BJ, Dawson DV, Coughlin JA. Sunburns and risk of cutaneous melanoma: does age matter? A comprehensive meta-analysis. Ann Epidemiol. 2008;18(8):614-27.

19. Strashilov S, Yordanov A. Aetiology and Pathogenesis of Cutaneous Melanoma: Current Concepts and Advances. Int J Mol Sci. 2021;22(12).

20. Gordon R. Skin cancer: an overview of epidemiology and risk factors. Semin Oncol Nurs. 2013;29(3):160-9.

21. Leiter U, Keim U, Garbe C. Epidemiology of Skin Cancer: Update 2019. Adv Exp Med Biol. 2020;1268:123-39.

22. Apalla Z, Nashan D, Weller RB, Castellsagué X. Skin Cancer: Epidemiology, Disease Burden, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapeutic Approaches. Dermatol Ther (Heidelb). 2017;7(Suppl 1):5-19.

23. Registo Oncológico Nacional. Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2018. Site Oficial do Registo Oncológico Nacional - Serviço Nacional de Saúde de Portugal. 2021. [25/06/2022]. Available from: https://ron.min-saude.pt/pt/biblioteca/publicacoes-ron/ron-2018/.

24. World Cancer Research Fund International. Skin Cancer Statistics. World Cancer Research Fund International Official Site. 2022. [25/06/2022]. Available from: https://www.wcrf.org/cancer-trends/skin-cancer-statistics/.

25. Robinson JK, Rigel DS, Amonette RA. Summertime sun protection used by adults for their children. J Am Acad Dermatol. 2000;42(5 Pt 1):746-53.

26. Oliveria SA, Saraiya M, Geller AC, Heneghan MK, Jorgensen C. Sun exposure and risk of melanoma. Arch Dis Child. 2006;91(2):131-8.

27. Section on D, Balk SJ. Ultraviolet radiation: a hazard to children and adolescents. Pediatrics. 2011;127(3):588-97.

28. Salvado M, Fraga A, Marques DL, Pires IM, Gonçalves CC, Silva NM. Sun Exposure in Pediatric Age: Perspective of Caregivers. Children (Basel). 2021;8(11).

29. Ribeiro C, Relvas A, Carvalho L, Costa V, Gomes L, Costa M. Sun Protection: knowledge and habits in pediatric population. Nascer e crescer - Birth and Growth Medical Journal. 2017;26(1):31-5.

30. Pharmaceutical Care Network Europe. Classification for Drug related problems V9.1. Pharmaceutical Care Network Europe Official Site. 2020. [30/03/2022]. Available from: https://www.pcne.org/working-groups/2/drug-related-problem-classification.

31. Li XX, Zheng SQ, Gu JH, Huang T, Liu F, Ge QG, et al. Drug-Related Problems Identified During Pharmacy Intervention and Consultation: Implementation of an Intensive Care Unit Pharmaceutical Care Model. Front Pharmacol. 2020;11:571906.

32. Toukhy A, Fayed S, Sabry N, Shawki M. The Impact of an Established Pharmaceutical Care Pathway on Drug Related Problems in an Intensive Care Unit. Am J Med Sci. 2021;362(2):143-53.

33. Mabasa VH, Malyuk DL, Weatherby EM, Chan A. A Standardized, Structured Approach to Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS. Can J Hosp Pharm. 2011;64(5):366-9.

34. Vasakova M. Challenges of antituberculosis treatment in patients with difficult clinical conditions. Clin Respir J. 2015;9(2):143-52.

35. Miller JD, Nemni J, Simone C, Young JE, Bennett WF, Urschel JD. Prophylactic intracavitary (pneumonectomy space) antibiotic instillation: a comparative study. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 2001;7(1):14-6.

36. Torbic H, Glasser N, Rostas SE, Alquwaizani M, Hacobian G. Intrapleural Antimicrobial Irrigation for Postpneumonectomy Empyema in Patients With Lung Cancer. J Pharm Pract. 2015;28(5):469-72.

37. Ng T, Ryder BA, Maziak DE, Shamji FM. Treatment of postpneumonectomy empyema with debridement followed by continuous antibiotic irrigation. J Am Coll Surg. 2008;206(6):1178-83.

38. Falagas ME, Vergidis PI. Irrigation with antibiotic-containing solutions for the prevention and treatment of infections. Clin Microbiol Infect. 2005;11(11):862-7.
39. Purohit SD, Gupta PR, Koolwal S, Jain BL, Mehta YR. Intracavitary rifampicin. J Assoc Physicians India. 1985;33(8):556.
40. Purohit SD, Gupta PR, Sarkar SK, Sisodia RS, Garg AK. Intracavitary instillation of rifampicin. J Assoc Physicians India. 1982;30(7):480.
41. Sher BC, Lopez-Belio M, Takimura Y. Intrapleural administration of isoniazid in tuberculous empyema; concentration in serum and pleural fluid. Antibiotic Med Clin Ther (New York). 1955;1(6):334-8.
42. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. Front Pharmacol. 2019;10:1662.
43. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Kaftrio®. InfoMed - INFARMED. 2020. [18/04/2022]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml.
44. Aguiar R LA, Ornelas C, Ferreira R, Caiado J, Mendes A, Pereira-Barbosa M. Terapêutica inalatória: Técnicas de inalação e dispositivos inalatórios. Rev Port Imunoalergologia. 2017;25(1):9-26.
45. Direção Geral de Saúde (DGS). Norma da DGS 010/2017, de 26/06/2017 sobre "Ensino e Avaliação da Técnica Inalatória na Asma". Site Oficial das Normas da DGS. 2017. [20/04/2022]. Available from: https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/orientacoes-e-circulares-informativas/orientacao-n0102017-de-26072017-pdf.aspx.
46. Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Resumo Comparativo da Técnica Inalatória. Site do GRESP (APMGF). 2021. [20/04/2022]. Available from: https://gresp.pt/recursos/folhetos-guias-praticos/.
47. Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias da Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Asma/DPOC - Terapêutica Inalatória. Site do GRESP (APMGF). 2021. [20/04/2022]. Available from: https://gresp.pt/recursos/folhetos-guias-praticos/.
48. Boehringer Ingelheim Pharma. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Jardiance®. InfoMed - INFARMED. 2019. [09/05/2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf.
49. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Registo Nacional de Insuficiência Cardíaca. Site Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. 2022. [10/05/2022]. Available from: https://spc.pt/portfolio-item/registo-nacional-de-insuficiencia-cardiaca/.
50. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2018;37(2):97-104.
51. Gouveia M, Ascenção R, Fiorentino F, Costa J, Caldeira D, Broeiro-Gonçalves P, et al. The current and future burden of heart failure in Portugal. ESC Heart Failure. 2019;6(2):254-61.
52. 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.
53. Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11(1):263-76.
54. Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. Compr Physiol. 2015;6(1):187-214.
55. Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012;21(5):365-71.
56. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2002;106(24):3068-72.
57. Lane RE, Cowie MR, Chow AW. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. Heart. 2005;91(5):674-80.

58. American Heart Association. Classes of Heart Failure. American Heart Association Official Site. 2017. [10/05/2022]. Available from: https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure.

59. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldmanmd AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation. 2001;104(24):2996-3007.

60. Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. Cardiovascular therapeutics. 2009;27(3):187-93.

61. Curry CW, Nelson GS, Wyman BT, Declerck J, Talbot M, Berger RD, et al. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. Circulation. 2000;101(1):e2-e.

62. Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. Journal of hypertension. 1995;13(9):943-52.

63. Petersen C. Analyse des Phloridzins. Annalen der Pharmacie. 1835;15(2):178-.

64. Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21(1):31-8.

65. Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1335-80.

66. Von Mering J. Über künstlichen diabetes. Centralbl Med Wiss. 1886;22:531.

67. Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest. 1987;79(5):1510-5.

68. Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17(12):761-72.

69. Wojcik C, Warden BA. Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors. Current Cardiology Reports. 2019;21(10):130.

70. Pouwels KB, van Grootheest K. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? Int J Risk Saf Med. 2012;24(2):73-80.

71. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(16).

72. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.

73. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.

74. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.

75. AstraZeneca AB. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Forxiga®. InfoMed - INFARMED. 2017. [15/05/2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf.

76. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021;143(4):326-36.

77. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2021;144(16):1284-94.

78. Monteiro P, Aguiar C, Matos P, Silva-Nunes J, Birne R, Branco P, et al. Efeito da empagliflozina para além do controlo glicémico: benefício cardiovascular em doentes com DMT2 e doença cardiovascular estabelecida. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2019;38(10):721-35.

79. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. JAMA Cardiol. 2017;2(9):1025-9.

80. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. Circulation. 2017;136(17):1643-58.

81. Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, Lupón J, Packer M, Heymans S, et al. Unraveling the Molecular Mechanism of Action of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction With or Without Diabetes. JACC Basic Transl Sci. 2019;4(7):831-40.

82. Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017;60(3):568-73.

83. Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108-17.

84. Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure-Has the Mystery Been Unravelled? Curr Heart Fail Rep. 2021;18(5):315-28.

85. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. Circulation. 2020;142(11):1028-39.

86. Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg MV, Schneider MP, Kannenkeril D, et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2017;136(12):1167-9.

87. Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015;17(12):1180-93.

88. Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, et al. Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2018;9(2):863-71.

89. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1381-92.

90. Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Zafar MU, Badimon JJ. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15(4):275-85.

91. Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev. 2010;90(1):207-58.

92. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. Nat Med. 2015;21(5):512-7.

93. Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. Diabetes Metab. 2018;44(5):383-5.

94. Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. J Diabetes Investig. 2016;7(2):135-8.

95. Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33(5).

96. Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care. 2016;39(7):1108-14.

97. Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, Søndergaard E, Vendelbo MH, Christensen N, et al. Ketone Body Infusion With 3-Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans: A Positron Emission Tomography Study. J Am Heart Assoc. 2017;6(3).

98. Flohr C, Hay R. Putting the burden of skin diseases on the global map. Br J Dermatol. 2021;184(2):189-90.

99. Williams HC, Dellavalle RP, Garner S. Acne vulgaris. Lancet. 2012;379(9813):361-72.

100. Knutsen-Larson S, Dawson AL, Dunnick CA, Dellavalle RP. Acne vulgaris: pathogenesis, treatment, and needs assessment. Dermatol Clin. 2012;30(1):99-106, viii-ix.

101. Moradi Tuchayi S, Makrantonaki E, Ganceviciene R, Dessinioti C, Feldman SR, Zouboulis CC. Acne vulgaris. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15029.

102. Mallon E, Newton JN, Klassen A, Stewart-Brown SL, Ryan TJ, Finlay AY. The quality of life in acne: a comparison with general medical conditions using generic questionnaires. Br J Dermatol. 1999;140(4):672-6.

103. Collier CN, Harper JC, Cantrell WC, Wang W, Foster KW, Elewski BE. The prevalence of acne in adults 20 years and older. Journal of the American Academy of Dermatology. 2008;58(1):56-9.

104. Brown SK, Shalita AR. Acne vulgaris. Lancet. 1998;351(9119):1871-6.

105. Fox L, Csongradi C, Aucamp M, du Plessis J, Gerber M. Treatment Modalities for Acne. Molecules. 2016;21(8).

106. World Health Organization. Depression Key Facts. WHO Official Site. 2021. [06/06/2022]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression.

107. Ribeiro Â, Ribeiro JP, von Doellinger O. Depression and psychodynamic psychotherapy. Braz J Psychiatry. 2018;40(1):105-9.

108. Hasler G. Pathophysiology of depression: do we have any solid evidence of interest to clinicians? World Psychiatry. 2010;9(3):155-61.

109. Park LT, Zarate CA, Jr. Depression in the Primary Care Setting. N Engl J Med. 2019;380(6):559-68.

110. Samuels DV, Rosenthal R, Lin R, Chaudhari S, Natsuaki MN. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020;83(2):532-41.

111. Nguyen CM, Koo J, Cordoro KM. Psychodermatologic effects of atopic dermatitis and acne: a review on self-esteem and identity. Pediatric dermatology. 2016;33(2):129-35.

112. Purvis D, Robinson E, Merry S, Watson P. Acne, anxiety, depression and suicide in teenagers: A cross-sectional survey of New Zealand secondary school students. Journal of paediatrics and child health. 2006;42(12):793-6.

113. Law M, Chuh A, Lee A, Molinari N. Acne prevalence and beyond: acne disability and its predictive factors among Chinese late adolescents in Hong Kong. Clinical and Experimental Dermatology: Clinical dermatology. 2010;35(1):16-21.

114. Hartmann D, Bollag W. Historical aspects of the oral use of retinoids in acne. J Dermatol. 1993;20(11):674-8.

115. Generis Farmacêutica SA. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Isotretinoína Aurovitas. InfoMed - INFARMED. 2022. [06/06/2022]. Available from: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/index.xhtml.

116. Wessels F, Anderson AN, Kropman K. The cost-effectiveness of isotretinoin in the treatment of acne. South African Medical Journal. 1999;89(7).

117. Katsambas A, Papakonstantinou A. Acne: systemic treatment. Clin Dermatol. 2004;22(5):412-8.

118. Layton A. The use of isotretinoin in acne. Dermatoendocrinol. 2009;1(3):162-9.

119. Seguin-Devaux C, Hanriot D, Dailloux M, Latger-Cannard V, Zannad F, Mertes PM, et al. Retinoic acid amplifies the host immune response to LPS through increased T lymphocytes number and LPS binding protein expression. Mol Cell Endocrinol. 2005;245(1-2):67-76.

120. Falcon RH, Lee WL, Shalita AR, Suntharalingam K, Fikrig SM. In vitro effect of isotretinoin on monocyte chemotaxis. J Invest Dermatol. 1986;86(5):550-2.

121. Brzezinski P, Borowska K, Chiriac A, Smigielski J. Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review. Dermatol Ther. 2017;30(4).

122. Huang YC, Cheng YC. Isotretinoin treatment for acne and risk of depression: A systematic review and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2017;76(6):1068-76.e9.

123. Meyskens F. Short clinical reports. J Am Acad Dermatol. 1982;6(4):732-34.

124. Hazen PG, Carney JF, Walker AE, Stewart JJ. Depression--a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. J Am Acad Dermatol. 1983;9(2):278-9.

125. Kontaxakis VP, Skourides D, Ferentinos P, Havaki-Kontaxaki BJ, Papadimitriou GN. Isotretinoin and psychopathology: a review. Ann Gen Psychiatry. 2009;8:2.

126. Bremner JD, McCaffery P. The neurobiology of retinoic acid in affective disorders. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2008;32(2):315-31.

127. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? Biological psychiatry. 2004;56(3):140-5.

128. Bremner JD, Narayan M, Anderson ER, Staib LH, Miller HL, Charney DS. Hippocampal volume reduction in major depression. American Journal of Psychiatry. 2000;157(1):115-8.

129. Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, Dulawa S, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. science. 2003;301(5634):805-9.

130. Sakai Y, Crandall JE, Brodsky J, McCaffery P. 13-cis Retinoic acid (accutane) suppresses hippocampal cell survival in mice. Ann N Y Acad Sci. 2004;1021:436-40.

131. Crandall J, Sakai Y, Zhang J, Koul O, Mineur Y, Crusio WE, et al. 13-cis-retinoic acid suppresses hippocampal cell division and hippocampal-dependent learning in mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(14):5111-6.

132. Bremner JD, Fani N, Ashraf A, Votaw JR, Brummer ME, Cummins T, et al. Functional brain imaging alterations in acne patients treated with isotretinoin. Am J Psychiatry. 2005;162(5):983-91.

133. Rajkowska G, Miguel-Hidalgo JJ, Wei J, Dilley G, Pittman SD, Meltzer HY, et al. Morphometric evidence for neuronal and glial prefrontal cell pathology in major depression. Biological psychiatry. 1999;45(9):1085-98.

134. Lacerda AL, Keshavan MS, Hardan AY, Yorbik O, Brambilla P, Sassi RB, et al. Anatomic evaluation of the orbitofrontal cortex in major depressive disorder. Biological psychiatry. 2004;55(4):353-8.

135. Bremner J, Vythilingam M, Ng C, Vermetten E, Nazeer A, Oren D, et al. Regional brain metabolic correlates of positron emission tomographic measurement of alpha-methylparatyrosine-induced depressive symptoms: implications for the neural circuitry of depression. JAMA. 2003;289:3125-34.

136. O'Reilly KC, Trent S, Bailey SJ, Lane MA. 13-cis-Retinoic acid alters intracellular serotonin, increases 5-HT1A receptor, and serotonin reuptake transporter levels in vitro. Exp Biol Med (Maywood). 2007;232(9):1195-203.

137. Wolverton SE, Harper JC. Important controversies associated with isotretinoin therapy for acne. Am J Clin Dermatol. 2013;14(2):71-6.

138. Li C, Chen J, Wang W, Ai M, Zhang Q, Kuang L. Use of isotretinoin and risk of depression in patients with acne: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2019;9(1):e021549.

139. Chandrasekaran S, De Sousa JFM, Paghdar S, Khan TM, Patel NP, Tsouklidis N. Is Isotretinoin in Acne Patients a Psychological Boon or a Bane: A Systematic Review. Cureus. 2021;13(8):e16834.

Anexos

Anexo I - Material desenvolvido para o grupo da pré-escolar da Sensibilização sobre o Sol numa escola de Rio Meão.



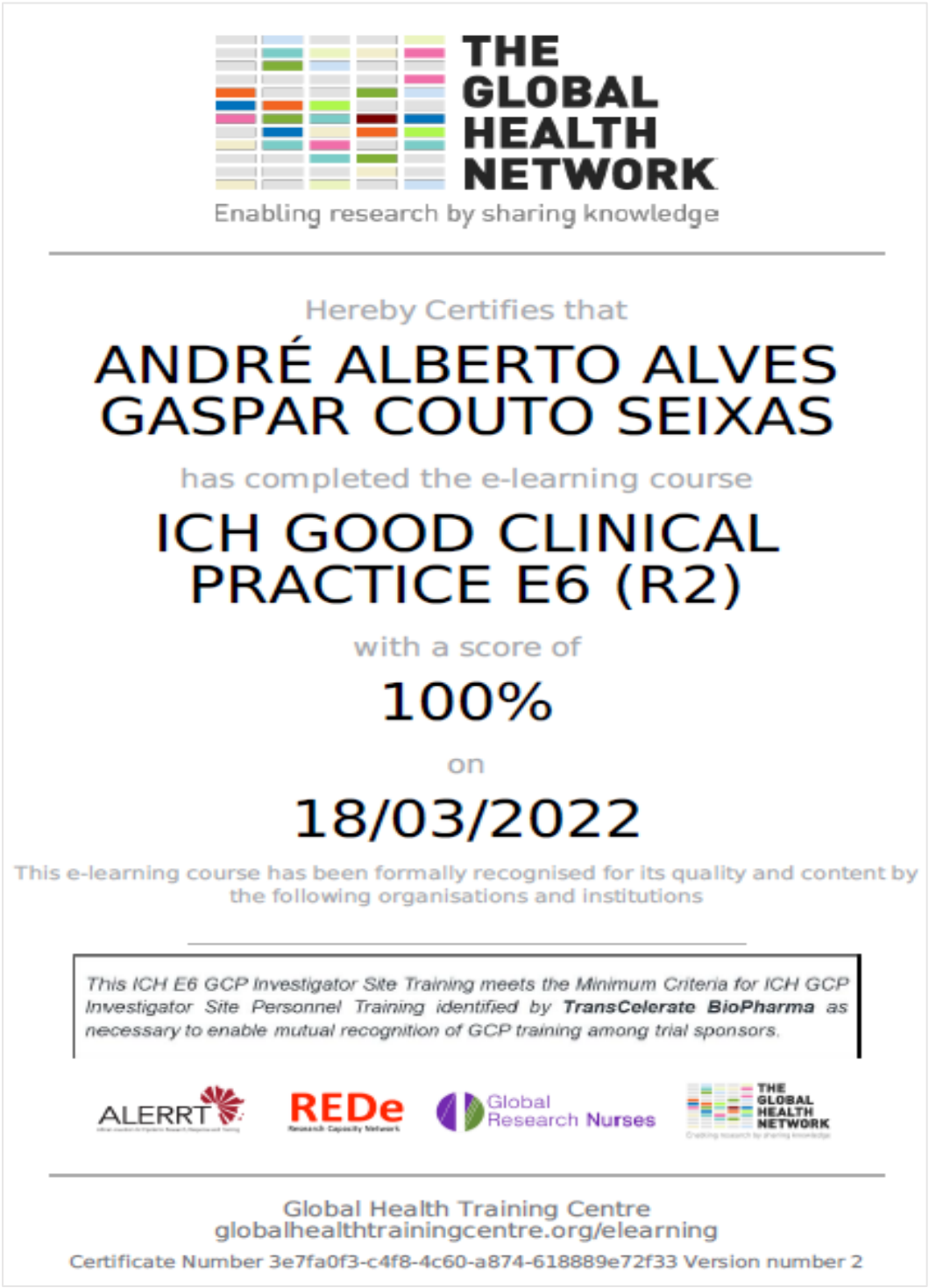
Anexo II - Material desenvolvido para os dois grupos do ensino básico de 1º ciclo da Sensibilização sobre o Sol numa escola de Rio Meão.



Anexo III - Lista de formações assistidas durante o estágio no CHUSJ.

Formação	Entidade Promotora	Data, Duração e Local
Sessão Clínica sobre Ribociclib	Novartis	15/03/2022 (30 minutos) Videochamada
Sessão Clínica sobre Venetoclax	Abbvie	30/03/2022 (30 minutos) Videochamada
Sessão Clínica sobre Tildracizumab	Almirall	07/04/2022 (30 minutos) Videochamada
Sessão Clínica sobre Abemaciclib	Lilly	20/04/2022 (30 minutos) Secção Regional Norte da Ordem dos Médicos
Sessão Clínica sobre Galcanezumab	Lilly	20/04/2022 (30 minutos) Secção Regional Norte da Ordem dos Médicos

Anexo IV - Certificado do curso e-learning sobre "ICH Good Clinical Practice E6 (R2)" realizado no site da "The Global Health Network".



THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Enabling research by sharing knowledge

Hereby Certifies that

ANDRÉ ALBERTO ALVES GASPAR COUTO SEIXAS

has completed the e-learning course

ICH GOOD CLINICAL PRACTICE E6 (R2)

with a score of

100%

on

18/03/2022

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.*

ALERRT REDe Global Research Nurses THE GLOBAL HEALTH NETWORK

Global Health Training Centre
globalhealthtrainingcentre.org/elearning

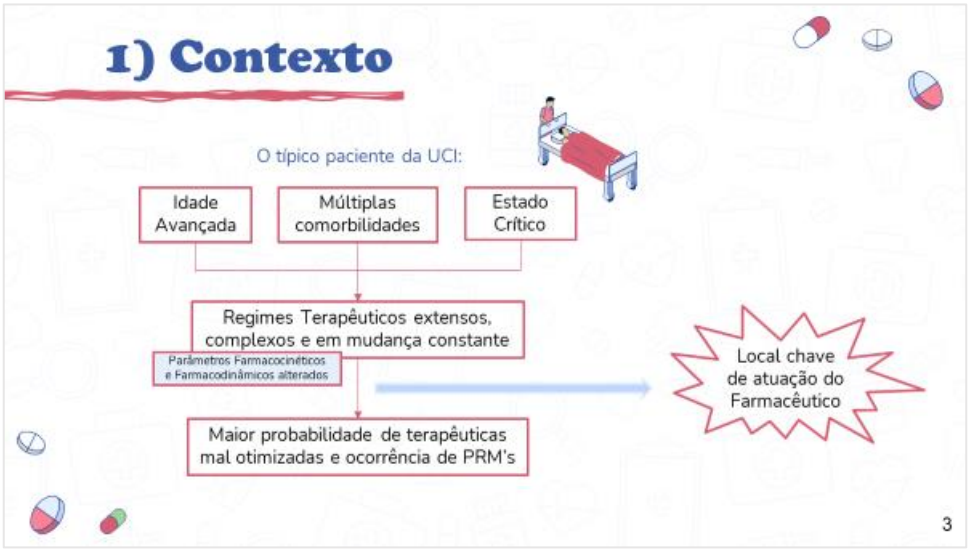
Certificate Number 3e7fa0f3-c4f8-4c60-a874-618889e72f33 Version number 2

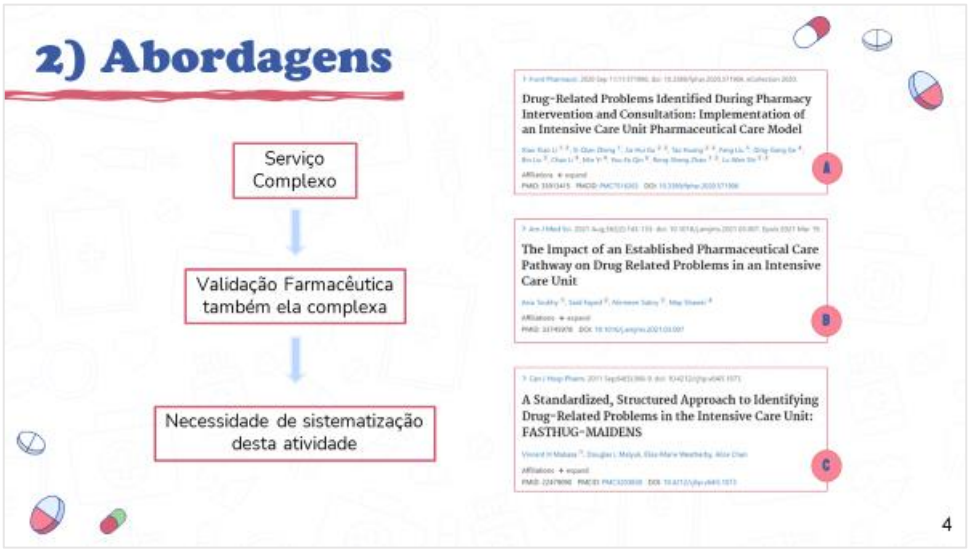
.

Anexo V - Apresentação em formato *PowerPoint* sobre Validação Farmacêutica na UCI.






1) Contexto
O típico paciente da UCI:
Idade Avançada
Múltiplas comorbilidades
Estado Crítico
Regimes Terapêuticos extensos, complexos e em mudança constante
Parâmetros Farmacocinéticos e Farmacodinâmicos alterados
Maior probabilidade de terapêuticas mal otimizadas e ocorrência de PRM's
Local chave de atuação do Farmacêutico
3


2) Abordagens
Serviço Complexo
Validação Farmacêutica também ela complexa
Necessidade de sistematização desta atividade
Drug-Related Problems Identified During Pharmacy Intervention and Consultation: Implementation of an Intensive Care Unit Pharmaceutical Care Model
A
The Impact of an Established Pharmaceutical Care Pathway on Drug Related Problems in an Intensive Care Unit
B
A Standardized, Structured Approach to Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS
C
4

2) Exemplo A

Na eventualidade de falta de recursos:

Identificar:

- ✓ populações de risco,
- ✓ fármacos com janelas terapêuticas apertada,
- ✓ fármacos que afetem SNC,

entre outros fatores de risco.

Tabela 1 – Modelo de cuidados farmacêuticos na UCI. Retirada de [1].



5

2) Exemplo B

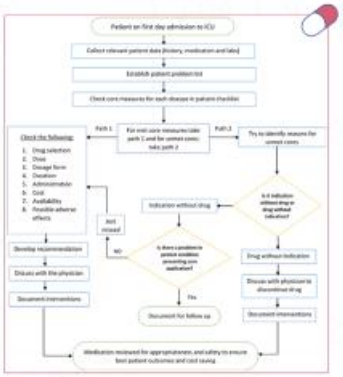


Fig.1 – Fluxograma para validação no primeiro dia na UCI. Retirado de [2].

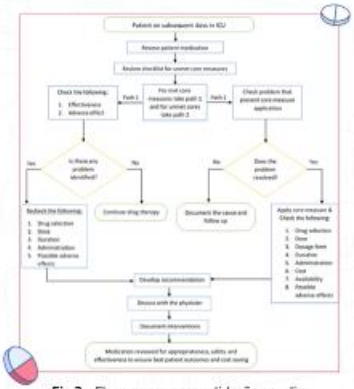


Fig.2 - Fluxograma para validação nos dias subsequentes na UCI. Retirado de [2].

6

2) Exemplo C

Tabela 2 – Mnemónica FASTHUG-MAIDENS, retirada e adaptada de [3].

Letra	Definição	Letra	Definição
F	Nutrição (Feeding)	M	Reconciliação da Medicação
A	Analgesia	A	Antibióticos e Anti-infeciosos
S	Sedação	I	Indicações
T	Tromboprofilaxia	D	Dosagem
H	Delírio Hiperativo ou Hipoativo	E	Eletrólitos e resultados laboratoriais de hematologia, entre outros.
U	Profilaxia de Úlcera de Stress	N	Sem (No) interações, alergias, duplicações ou efeitos adversos
G	Controlo Glicémico	S	Stop dates

7

3) Conclusão

Ambiente stressante, dinâmico e complexo da UCI resulta em maior probabilidade de terapêuticas mal otimizadas e ocorrência de PRM's.

Gastos mais avultados para as unidades de saúde e problemas de saúde adicionais para os pacientes.

Intervenção essencial (mas desafiante) do farmacêutico na procura, identificação, intervenção e ajuda na resolução destes problemas.

Necessários métodos e abordagens bem definidos que permitam ao farmacêutico realizar esta atividade de forma metódica e estruturada.

Permitindo assim evitar problemas adicionais, reduzindo custos e diminuindo o stress ao qual os pacientes são sujeitos.

8

4) Bibliografia

[1] Li XX, Zheng SQ, Gu JH, Huang T, Liu F, Ge QG, Liu B, Li C, Yi M, Qin YF, Zhao RS, Shi LW. Drug-Related Problems Identified During Pharmacy Intervention and Consultation: Implementation of an Intensive Care Unit Pharmaceutical Care Model. Front Pharmacol. 2020 Sep 11;11:571906. doi: 10.3389/fphar.2020.571906.

[2] Toukhy A, Fayed S, Sabry N, Shawki M. The Impact of an Established Pharmaceutical Care Pathway on Drug Related Problems in an Intensive Care Unit. Am J Med Sci. 2021 Aug;362(2):143-153. doi: 10.1016/j.amjms.2021.03.007.

[3] Mabasa VH, Malyuk DL, Weatherby EM, Chan A. A Standardized, Structured Approach to Identifying Drug-Related Problems in the Intensive Care Unit: FASTHUG-MAIDENS. Can J Hosp Pharm. 2011 Sep;64(5):366-9. doi: 10.4212/cjhp.v64i5.1073.

9

SÃO JOÃO

U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO



OBRIGADO PELA ATENÇÃO!

André Seixas | Estágio Curricular | 2021/22

Anexo VI - Ficha Técnica elaborada sobre o fármaco Kaftrio®.

Kaftrio®, Ficha Técnica

❖ O que é e para que é utilizado?

Grupo farmacoterapêutico: Outros medicamentos para o aparelho respiratório.

O Kaftrio® é um modulador de regulador de condutância transmembranar na fibrose cística (modulador CFTR). Tem um aspeto de um comprimido cor de laranja revestido por película, em forma de cápsula, com a marcação "T100" num lado e liso no outro (dimensões: 7,9 mm x 15,5 mm).

A constituição do Kaftrio® está contida na tabela 1:

Tabela 1: Constituição do Kaftrio®

Substâncias Ativas	Excipientes do Núcleo do comprimido	Excipientes do Revestimento
Elexacaftor 100 mg	Hipromelose	Hipromelose
	Acetato succinato de hipromelose	Hidroxipropil celulose
Tezacaftor 50 mg	Laurilsulfato de sódio	Dióxido de titânio
	Croscarmelose	Talco
Ivacaftor 75 mg	Celulose microcristalina	Óxido de ferro amarelo
	Estearato de Magnésio	Óxido de ferro vermelho

Mecanismo de Ação: o ELX e o TEZ são corretores da CFTR que se ligam a locais diferentes desta proteína, demonstrando efeito aditivo. Desta forma, permitem uma maior facilidade no processamento celular da proteína e no tráfico de F508del-CFTR, com vista ao aumento do nível de proteína CFTR funcional que chega à superfície celular. O IVA potencia (regula) a abertura do canal da proteína CFTR. Esta associação tripla, culmina num aumento da função e quantidade de F508del-CFTR na superfície celular, resultando numa maior atividade da CFT.

Indicações Terapêuticas: o Kaftrio® está indicado, em associação com Kalydeco®, para o tratamento da Fibrose Quística, em doentes com idade superior ou igual a 6 anos e com, pelo menos, uma mutação F508del no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose quística.

1

❖ Contraindicações do Kaftrio®?

- ✓ Hipersensibilidade às substâncias ativas ou algum dos excipientes
- ✓ Doentes com compromisso hepático grave (classe C de Child-Pugh)
- ✓ Não recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh), transplantados e grávidas (este último por precaução)

❖ Qual é a posologia recomendada?

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, sem serem partidos, esmagados ou mastigados. Deverão ser tomados junto com alimentos que contenham gordura, como preparados com manteiga ou óleo, ovos, leite gordo, entre outros.

- ✓ As doses recomendadas habituais estão contidas na tabela 2, sendo que as doses da manhã e da noite nunca devem ser tomadas juntas, sendo, idealmente, separadas por um período de 12h. Nota: não se recomenda ajuste posológico para a população idosa.

Tabela 2: Esquema posológico habitual.

Idade	Dose da manhã	Dose da noite
6 a <12 anos com peso ≥30 kg	Dois comprimidos, cada um contendo ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido contendo Ivacaftor 150 mg
≥12 anos	Dois comprimidos, cada um contendo ivacaftor 75 mg/tezacaftor 50 mg/elexacaftor 100 mg	Um comprimido contendo ivacaftor 150 mg

2

- ✓ Quando são prescritos concomitantemente inibidores moderados da CYP3A4 (fluconazol, verapamilo, eritromicina, …) ou inibidores fortes da CYP3A4 (cetoconazol, itraconazol, telitromicina, claritromicina, …) as doses necessitam de ser ajustadas, neste caso reduzidas, conforme a tabela 3.

Tabela 3: Esquema posológico para uso concomitante com inibidores da CYP3A4

	Dia 1	Dia 2	Dia 3	Dia 4
Inibidores moderados da CYP3A4				
Dose da manhã	Dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Um comprimido de IVA	Dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Um comprimido de IVA
Dose da noite	Nenhuma dose			
Inibidores fortes da CYP3A4				
	Dia 1	**Dia 2**	**Dia 3**	**Dia 4**
Dose da manhã	Dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX	Nenhuma dose	Nenhuma dose	Dois comprimidos de IVA/TEZ/ELX
Dose da noite	Nenhuma dose			

Nota: após os 4 dias, manter a sequência de tomas, sendo que no esquema para os inibidores fortes é feito um intervalo de 3 a 4 dias até recomeçar o ciclo.

- ✓ Apesar de não recomendado o uso de Kaftrio® em doentes com compromisso hepático moderado (classe B de Child-Pugh), caso seja mesmo necessário é sugerido um esquema posológico no qual se alterna, a cada dia, entre um e dois comprimidos de Kaftrio® e no qual não se toma qualquer comprimido de Ivacaftor.

❖ O que fazer em caso de esquecimento de toma?

- Se tiverem passado 6h ou menos desde o esquecimento:
  - ✓ Tomar a dose esquecida e continuar com o esquema normal.
- Se tiverem passado mais de 6h desde o esquecimento:
  - ✓ Se se esquecer de tomar a dose da manhã, tomar essa dose mal possa e não tomar a dose da noite. No dia seguinte proceder com o esquema normal.
  - ✓ Se se esquecer de tomar a dose da noite, não tomar a dose esquecida. No dia seguinte proceder com o esquema normal.

3

❖ Advertências e Precauções (e Monitorizações)

Lesão Hepática (e transaminases elevadas): o uso de Kaftrio® em doentes com doença hepática avançada preexistente (cirrose, hipertensão portal), deve ser feito com precaução e apenas em casos estritamente necessários, onde os benefícios superem os riscos. A elevação das transaminases hepáticas em doentes com FB não é incomum e são também relatadas durante o tratamento com Kaftrio®, por vezes associadas a elevação da bilirrubina.

Recomenda-se, então, a seguinte monitorização destes biomarcadores, sendo ainda mais apertada (avaliar consoante caso a caso) para doentes com antecedentes de problemas hepáticos e com transaminases tipicamente elevadas:

Tabela 4: Esquema de Monitorização da ALT, AST e Bilirrubina

Antes do Tratamento	1º Ano de Tratamento	Após 1 ano de Tratamento
Antes de iniciar	De 3 em 3 meses	Anualmente

Caso ALT ou AST > 5x o Limite Superior do valor Normal (LSN)

Ou

Caso ALT ou AST > 3x o LSN + Bilirrubina > 2x o LSN

Deve

Interromper-se a terapêutica, monitorizar até a anomalia se resolver e considerar-se todos os benefícios/riscos caso se queira retomar o tratamento.

Compromisso Hepático: neste espetro de doentes, apenas está recomendado o uso de Kaftrio® em doentes com compromisso hepático ligeiro (Classe A de Child-Pugh). Quanto aos doentes com compromisso hepático moderado (Classe B de Child-Pugh), não se recomenda o uso de Kaftrio®, mas caso seja estritamente necessário poder-se-á seguir um regime posológico reduzido (descrito em "Como tomar Kaftrio®?"). O uso em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) está contraindicado.

4

Compromisso Renal: não existe experiência no uso de Kaftrio® em doentes com compromisso renal grave, pelo que nesta população se recomenda o uso com precaução.

População Idosa: os estudos clínicos com Kaftrio® não tiveram muita população idosa incluída, pelo que as recomendações provêm do uso de Tezacaftor/Ivacaftor com Ivacaftor, dizendo-nos que não deve haver um ajuste de posologias.

Oftalmologia: em alguns casos pediátricos surgiram algumas notificações de casos de opacidades não congénitas do cristalino, sem efeitos na visão, em doentes com regimes contendo Ivacaftor. Concluiu-se, então, apesar de existirem outros fatores de risco, que poderá existir algum fator atribuível ao IVA, pelo que, em doentes pediátricos, se recomendam exames oftalmológicos no início do tratamento e seguimento durante o tratamento.

Teor em Sódio: o Kaftrio® é virtualmente "isento de Sódio", contendo menos que 23 mg de sódio por comprimido.

Gravidez, Amamentação e Fertilidade: existe pouca evidência neste campo, pelo que como medida de precaução se recomenda:

- evitar Kaftrio® durante gravidez
- aquando da amamentação, avaliar os riscos/benefícios para a mãe e para o bebé (decidir caso a caso, uma vez que se desconhece se o Kaftrio® é excretado no leite materno humano, mas sabe-se que em animais o mesmo acontece)
- avaliar com precaução e caso a caso o efeito na fertilidade, uma vez que se desconhece o efeito do Kaftrio® na fertilidade humana, já em ratinhos o TEZ não demonstrou qualquer efeito, porém o ELX e o IVA demonstraram algum efeito.

Capacidade de conduzir e utilizar máquinas: estes efeitos são bastante reduzidos, no entanto em pessoas que tenham tonturas aquando da toma de Kaftrio®, recomenda-se que não conduzam/utilizem máquinas, até os sintomas se resolverem.

5

Sobredosagem: para efeitos de tratamento de sobredosagens apenas se recomenda tratamento sintomático e de suporte, monitorização de sinais vitais e observação do estado clínico, uma vez que não existe antídoto específico.

❖ Interações Medicamentosas (e com alimentos)

Medicamentos que afetam a farmacocinética do Kaftrio®:

- Indutores da CYP3A4: Kaftrio® é um substrato muito sensível da CYP3A4 e por isso quando tomado junto de indutores desta enzima, poderá resultar numa diminuição da exposição ao mesmo e, consequentemente, diminuição da eficácia. Portanto, não se recomenda a toma concomitante de indutores da CYP3A4. Alguns indutores da CYP3A4: rifampicina, rifabutina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e hipericão (*Hypericum perforatum*).

- Inibidores da CYP3A4: quando tomado junto de inibidores moderados e fortes da CYP3A4, a exposição ao Kaftrio demonstrou-se estar aumentada, pelo que é recomendada uma redução nas doses, segundo a tabela 3. Alguns inibidores da moderados da CYP3A4: fluconazol e eritromicina. Não se recomenda a toma de bebidas ou comidas que contenham toranja, uma vez que a mesma possui vários componentes que inibem a CYP3A4 de forma moderada. Alguns inibidores fortes da CYP3A4: cetoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol, telitromicina e claritromicina.

- Transportadores: vários estudos in vitro revelaram que as várias substâncias ativas do Kaftrio® são substratos de vários transportadores, no entanto nenhum deles, provavelmente, com relevância clínica. Exceto, a exposição a um metabolito do TEZ (M2-TEZ) que poderá estar aumentada aquando de uso de inibidores da gp-P, como a ciclosporina, daí ser recomendada precaução nesta toma concomitante.

Medicamentos afetados pelo Kaftrio®:

- Substratos da CYP2C9: o IVA pode inibir a CYP2C9, pelo que a exposição a fármacos como a glimepirida e a glipizida poderá estar aumentada, recomendando-se cautela. Além disso, recomenda-se que se monitorize o INR caso haja toma de varfarina.

6

- Transportadores: deve ter-se cautela e monitorizar, cuidadosamente, quando o Kaftrio® é tomado concomitantemente com inibidores da gp-P com janela terapêutica estreita, como a digoxina, ciclosporina ou tacrolimus, uma vez que a exposição a estes fármacos poderá estar aumentada. Da mesma maneira, deve ser feita uma monitorização apropriada quando há toma concomitante com substratos do OATP1B1, OATPB3 ou BCRP, tais como estatinas.

- Contraceção: não se prevê que o Kaftrio® tenha efeito clinicamente relevante nas exposições a contracetivos orais, uma vez que não demonstrou qualquer efeito quando estudado com etinilestradiol/levonorgestrel.

❖ Efeitos Adversos

Resumo: Os efeitos adversos mais típicos em doentes com 12 ou mais anos de idade que receberam Kaftrio® em associação com Ivacaftor foram Cefaleias (17,3%), Diarreia (12,9%) e Infeções das vias respiratórias superiores (11,9%).

Tabela 5: Reações Adversas, organizadas por frequência.

Muito Frequente (afetam mais de 1 em cada 10 pessoas)	○ Cefaleias, tonturas ○ Diarreia, dor abdominal ○ Infeções das vias respiratórias superiores, nasofaringite ○ Dor orofaríngea, congestão nasal ○ Elevações das transaminases ○ Erupção cutânea ○ Bactérias na expetoração
Frequente (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)	○ Rinite, Gripe ○ Hipoglicemia ○ Dor e mal-estar do ouvido, acufenos, hiperemia da membrana do tímpano, anomalia vestibular ○ Rinorreia, congestão sinusal, eritema faríngeo, respiração anormal ○ Náuseas, dor na parte superior do abdómen, flatulência ○ Aumento da alanina aminotransferase e do aspartato aminotransferase ○ Acne, prurido ○ Massa na mama ○ Aumento da Creatina Fosfocinase no sangue

7

Pouco Frequente (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)	○ Congestão do ouvido ○ Pieira ○ Inflamação da mama, ginecomastia, afeção mamilar, dor no mamilo ○ Aumento da tensão arterial
Desconhecido	○ Lesão hepática ○ Elevações da Bilirrubina total

Populações especiais: o perfil de segurança foi bastante uniforme entre vários subgrupos consoante a idade, género, região geográfica e ppFEV$_1$, com exceção das erupções cutâneas que são mais comuns em mulheres, em especial que tomem contracetivos orais.

❖ Conservação

- Como todos os medicamentos, mantenha o Kaftrio® num local fora da vista e alcance de crianças.

- O Kaftrio® não precisa de precauções especiais de conservação, portanto, mantenha-o num local com condições normais, com pouca variação de temperatura ou humidade (evite casas de banho, por exemplo) e, se possível, protegido da luz

Serviços Farmacêuticos

Hospital Universitário de São João

SÃO JOÃO HOSPITAL

8

Anexo VII - Sugestão de informação para a elaboração de um Folheto Informativo sobre o fármaco Kaftrio®.

Kaftrio®, Folheto Informativo

1. O que é e para que é utilizado?

O Kaftrio® contém três substâncias ativas: Tezacaftor, Elexacaftor e Ivacaftor. Este medicamento atua ajudando as células pulmonares a funcionarem de melhor forma em certos doentes com Fibrose Quística (FB), que é uma doença hereditária que afeta os pulmões e o aparelho digestivo, podendo os mesmos ficar bloqueados com muco viscoso e espesso. Isto ocorre devido a uma proteína chamada CFTR se encontrar danificada, devido a mutações nos genes dessa mesma proteína.



O Kaftrio® é tomado, normalmente, junto com outro medicamento, o Ivacaftor (Kalydeco®). O Tezacaftor e o Elexacaftor aumentam a quantidade de proteína nas membranas celulares, enquanto o Ivacaftor faz com que essas proteínas funcionem melhor. Estes efeitos juntos permitem que a sua respiração melhore, sendo que poderá, também, notar que não fica doente tantas vezes e consegue ganhar peso.

2. O que vem na embalagem?

O Kaftrio® vem numa embalagem com 56 comprimidos, divididos em 4 carteiras com blister. Cada embalagem, em doses habituais, deverá chegar-lhe para 28 dias de tratamento. Cada comprimido revestido tem um aspeto cor de laranja, em forma de cápsula, com "T100" impresso um dos lados e liso do outro lado.

Tabela 1: Constituição de cada comprimido de Kaftrio®.		
Substâncias Ativas		
Elexacaftor 100 mg	Tezacaftor 50 mg	Ivacaftor 75 mg

3. Como tomar Kaftrio®?

O seu médico irá escolher a dose mais acertada para si, conforme as informações que lhe der. Em casos normais, siga as doses que estão na tabela 2, não faça alterações nas mesmas e não pare de tomar o Kaftrio® sem falar com o seu médico.

Confirme sempre o prazo de validade. Com ajuda de água, engula os comprimidos inteiros sem os partir, esmagar ou mastigar antes. Tome-os junto a refeições com alimentos com gordura tais como preparados com manteiga, óleo ou ovos. Outros alimentos com gordura incluem: queijos, leite gordo, iogurte, carnes, frutos secos ou tofu.

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver mais dúvidas sobre como tomar o Kaftrio®.

Tabela 2: Esquema de tomas habitual diária. Repita todos os dias.		
Idade (e peso)	Dose da manhã	Dose da noite
Pessoas entre 6 e 12 anos e com 30 Kg ou mais ou Pessoas com mais de 12 anos	2 comprimidos de Kaftrio®	1 comprimido de Kalydeco®

- Se me esquecer de tomar o Kaftrio®?

- Se tiverem passado 6h ou menos desde o esquecimento:
  - ✓ Tome a dose esquecida e continue com o esquema normal.
- Se tiverem passado mais de 6h desde o esquecimento:
  - ✓ Se se esquecer de tomar a dose da manhã, tome essa dose mal possa e não tome a dose da noite. No dia seguinte continue com o esquema normal.
  - ✓ Se se esquecer de tomar a dose da noite, não tome a dose esquecida. No dia seguinte continue com o esquema normal.

- Se tomar mais comprimidos de Kaftrio® do que devia?

- Informe de imediato o seu médico ou farmacêutico, poderá sentir alguns dos efeitos adversos descritos a seguir no ponto 4.

4. Que efeitos adversos posso ter?

Todos os medicamentos, incluindo o Kaftrio®, podem causar efeitos adversos, portanto deve estar atento ao aparecimento dos efeitos em baixo descritos e em caso de suspeita, não hesite em contatar o seu médico ou farmacêutico.

- Efeitos adversos graves -> informe o seu médico urgentemente:

- ✓ Sinais de problemas no fígado: dor ou desconforto na parte superior direita do estômago (zona abdominal), falta de apetite, vómitos, náuseas, urina escura e amarelecimento da pele ou da zona branca dos olhos.
- ✓ Erupção na pele (muito frequente em mulheres, especialmente se tomar contracetivos orais, como a pílula).

- Outros efeitos adversos:

- ✓ Muito frequente: dores de cabeça, tonturas, congestão nasal, dor de garganta, constipação, dor abdominal, diarreia, aumento das enzimas do fígado.
- ✓ Frequente: gripe, pouco açúcar no sangue, falta de ar, vermelhidão na garganta, sensação de andar à roda e distúrbios dos ouvidos, acne, gases, comichão na pele, enjoos, massa na mama, corrimento nasal e aumento da creatina fosfocinase (é um teste realizado quando faz análises ao sangue).
- ✓ Pouco frequente: aumento das mamas nos homens, ouvidos bloqueados, pieira, aumento da tensão arterial e dor/inflamação nas mamas.

5. Como conservar o Kaftrio®?

- Como todos os medicamentos, mantenha o Kaftrio® num local fora da vista e alcance de crianças.
- O Kaftrio® não precisa de precauções especiais de conservação, portanto, mantenha-o num local resguardado, com pouca variação de temperatura ou humidade (evite casas de banho, por exemplo) e, se possível, protegido da luz.

6. O que devo alertar ao médico e que precauções devo ter?

- Se tem **alguma alergia** conhecida a alguma substância ativa ou outro componente.
- Se tem ou teve algum **problema no fígado**, fale com o seu médico, ele poderá ter de lhe ajustar a dose e terá de lhe fazer análises ao sangue antes e durante o tratamento para ir controlando se as enzimas do fígado estão em valores esperados.
- Fale com o seu médico caso tenha ou tenho tido **problemas nos rins** ou tenha **recebido um transplante**, ele poderá ter de lhe ajustar a dose.
- O seu médico poderá fazer **exames aos olhos** antes e durante o tratamento, pois é possível aparecerem cataratas (sem afetar a visão) a algumas pessoas que tomem Kaftrio®.
- Se **toma contracetivos orais** (como a pílula) fale com o seu médico, pois poderá haver uma maior chance de ter algumas erupções na pele.
- Informe o seu médico ou farmacêutico **se estiver a tomar** algum dos seguintes medicamentos: fluconazol, itraconazol, cetoconazol, posaconazol, voriconazol, claritromicina, eritromicina, rifampicina, rifabutina, telitromicina, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus, digoxina, varfarina, glimepirida, glipizida, gliburida, nateglinida, repaglinida, pitavastatina, rosuvastatina e verapamilo.
- **Evite** tomar comidas ou bebidas com **toranja**.
- Se está a **amamentar** ou **está grávida, pensa engravidar** ou **pensa estar grávida**, fale com o seu médico, pois a toma de Kaftrio® na gravidez não é aconselhado e desconhece-se se passa para o leite materno. O seu médico ajudá-la-á a tomar a melhor decisão para si e para o seu bebé.
- Caso **sinta tonturas**, não utilize máquinas e não conduza, espere que os sintomas passem.

➢ Para qualquer esclarecimento relacionado com a terapêutica, pode contactar os Serviços Farmacêuticos do Hospital São João:

Telemóvel: 111111111 | E-mail: exemplo@chsj.min-saude.pt

Anexo VIII - Excerto demonstrativo (onde estão presentes 8 de 34 páginas totais) do documento *word* elaborado sobre a Terapêutica Inalatória.

U.PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA UNIVERSIDADE DO PORTO — SÃO JOÃO

Terapêutica Inalatória: Técnica, Dispositivos e Fármacos

1. Introdução

A via inalatória, nos dias de hoje, é vista e reconhecida como a via de eleição para a toma de fármacos com vista ao tratamento de doenças respiratórias, principalmente crónicas, como a Asma e a Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), e o seu uso, por estes doentes, é um dos pilares para a melhoria da sua qualidade de vida. [1]

Para este tipo de administração foi desenvolvida uma panóplia de dispositivos inalatórios que nos permitem, com vista às particularidades de cada terapêutica em concreto, escolher qual o mais indicado. Existem os seguintes tipos de dispositivos inalatórios [1] [2] [3]:

- **pMDI:** Inaladores pressurizados doseáveis tradicionais
- **pMDI-BTI:** Inaladores pressurizados doseáveis "ativados pela inalação".
- **pMDI + CE:** Inaladores pressurizados doseáveis com câmara expansora (bucal ou facial)
- **DPI:** Inaladores de Pó Seco (unidose ou multidose)
- **SMI (Respimat®):** Inaladores de Névoa Suave
- **Sistemas Nebulizadores**

Cada um destes dispositivos tem as suas caraterísticas e, portanto, para avaliar a adequação do inalador escolhido, temos de ter em conta as várias vantagens e desvantagens inerentes a cada um deles (tabela 1), de forma a podermos fazer a melhor recomendação caso a caso, consoante o caso clínico e as suas particularidades.

Tabela 1 – Vantagens/desvantagens de cada dispositivo inalatório, retirado de [1].

Tipo de inalador	Vantagens	Desvantagens
pMDI	• Baixo custo • Portáteis • Discretos • Prontos a ser utilizados	• Dificuldade na coordenação mão-pulmão • Efeito *cold freon* • Elevada deposição na orofaringe • Efeito broncoconstritor propelente/aditivos • Crianças sempre com câmara expansora
pMDI com câmara expansora	• Para todas as idades • Redução da deposição na orofaringe (↓ velocidade) • Diminuição da necessidade de coordenação mão-pulmão • Ausência do efeito cold freon • Possibilidade de utilização em doentes de todas as idades	• Pouco portáteis • O atraso entre a ativação do pMDI e a inalação diminui o efeito terapêutico, por deposição de partículas de DAPM >5µm • Substituição anual • Lavagem semanal (detergente suave) • Secar ao ar (↓ a eletricidade estática)
DPI	• Pequenos e portáteis • Não necessitam de coordenação inspiratória • Eficácia clínica ≥ pMDI • Não têm propelentes • Podem ser utilizados por crianças > 5 anos • Muitos têm contador de doses	• Débito inspiratório ≥ 30 L/min • Requerem inspiração ativa • Necessidade de proteger da humidade • Risco de contaminação • Custo mais elevado do que os pMDI
SMI	• Maior facilidade de coordenação inspiração-acionamento • Sem necessidade de um fluxo inspiratório elevado • Maior deposição pulmonar e menor deposição na orofaringe • Sem propelentes	• Poucos fármacos disponíveis

Posto isto e de forma muito resumida, a DGS elaborou algumas recomendações gerais sobre quais são os dispositivos mais adequados para a Asma tendo em conta a idade e quais são os dispositivos recomendados consoante a capacidade inalatória do paciente. Esta informação está elencada na tabela 2.

Tabela 2 – Recomendações de dispositivos consoante idade e capacidade de inalação. [2]

Idade da criança:	**Dispositivo recomendado para Asma:**
< 4 anos	pMDI + CE com máscara
4-6 anos	pMDI + CE com bucal
> 6 anos	DPI ou pMDI + CE com bucal
Consegue fazer uma inalação:	**Dispositivo recomendado:**
Rápida e vigorosa	DPI
Lenta e profunda	pMDI ou Respimat®
Ambas	DPI, pMDI ou Respimat®

2. Técnica Inalatória e Dispositivos

Antes de passarmos às técnicas em si, é necessário referir algumas "regras de ouro", descritas pelo GRESP, para nos ajudarem a otimizar as terapêuticas com dispositivos inalatórios:

- Se utilizar vários inaladores, tentar escolher inaladores com a mesma técnica.
- Rever, periodicamente, a técnica de inalação do paciente.
- Instruir os pacientes a trazer os inaladores à consulta e registar os erros.

Passando agora à Técnica Inalatória em si, começo por fazer referência a uma lista de verificação ("checklists") simplificada, desenvolvida pela DGS, para avaliarmos a técnica inalatória dos pacientes, onde se encontram os 3 passos fundamentais da mesma, consoante o dispositivo:

Tabela 3 – "Checklist" dos 3 passos fundamentais da técnica inalatória, consoante dispositivo. [2]

DPI	SMI (Respimat®)	pMDI	pMDI + CE (inalação única)	pMDI + CE (inalação múltipla)
Expiração prévia forçada				Sem expiração prévia forçada
Inalação rápida e vigorosa	Inalação lenta e profunda			Inalação em volume corrente
Apneia Final				Sem apneia final

Passando agora, dispositivo a dispositivo, seguem em seguida, a técnica inalatória passo a passo para cada classe (e cada dispositivo dentro de cada classe), segundo a seguinte ordem:

- 2.1) pMDI tradicional
- 2.2) pMDI-BTI
- 2.3) pMDI + CE
- 2.4) DPI: 2.4.1) Unidose e 2.4.2) Multidose
- 2.5) SMI (Respimat®)

2.1) pMDI



1. Deve estar de pé, sentado ou semi-sentado;

2. Retire o contentor cilíndrico da embalagem, aqueça-o entre as mãos e adapte-o novamente;

3. Retire a tampa da embalagem e agite, em posição vertical;

4. Coloque a embalagem em posição vertical (em forma de L) com o indicador na parte de cima e o dedo polegar na parte baixo;

5. Incline ligeiramente a cabeça para trás

6. Efetue uma expiração lenta (sem expirar para dentro do dispositivo);

7. Coloque o inalador entre os lábios ou a 2 cm da boca;

8. Comece a inspirar lentamente e ative o pMDI;

9. Continue a inspirar lentamente e profundamente até à capacidade pulmonar total (3 a 5 segundos);

10. Retire o dispositivo da boca e sustenha a respiração durante 10 segundos (adulto) ou 5 segundos (crianças);

11. Realize uma expiração forçada;

12. Caso esteja a inalar corticoides, lave a boca ou bocheche com água e deite fora, não engula este líquido;

13. Repita do passo 4 até ao 11 para fazer mais inalações, caso tenham sido prescritas, esperando sempre 30 segundos a 1 minuto entre cada *puff*.

Nota:

1- Esteja atento ao contador de doses (caso o dispositivo tenha), para adquirir uma nova embalagem e não parar o tratamento.
2- Caso não utilize o pMDI durante algum tempo, antes de voltar a usar realize 3-4 ativações para o ar.

2.4) DPI (em geral)



1. Deve estar de pé, sentado ou semi-sentado;

2. Retire a tampa do inalador ou abra o inalador;

3. Prepare o dispositivo com a dose a inalar de acordo com o indicado para cada DPI (VER PONTOS 2.4.1 OU 2.4.2);

4. Efetue uma expiração lenta (sem expirar para dentro do dispositivo);

5. Coloque o dispositivo na boca entre os dentes (sem morder o bucal e sem o obstruir com a língua) e aperte bem os lábios de forma a selar e evitar saídas de ar;

6. Realize uma inspiração rápida e vigorosa pela boca;

7. Retire o dispositivo da boca e sustenha a respiração durante 10 segundos (adulto) ou 5 segundos (criança);

8. Expire lentamente;

9. Volte a colocar a tampa no inalador ou feche o inalador;

10. Repita do passo 3 até ao 8 para novas inalações, caso tenham sido prescritas. Espere entre 30 segundos e 1 minuto entre cada *puff*;

11. Caso esteja a inalar corticoides, lave a boca ou bocheche com água e deite fora, não engula este líquido.

Nota:

1- Esteja atento ao contador de doses (caso o dispositivo tenha), para adquirir uma nova embalagem e não parar o tratamento.
2- Não expire enquanto tiver o inalador na boca.
3- Não guarde o inalador na casa de banho, nem limpe com panos húmidos.
4- Após cada utilização, lave o bucal com um lenço de papel.

2.5) SMI (Respimat®)

Como preparar o dispositivo, se for a primeira vez que o usa:

1. Com a tampa de proteção fechada, pressione o botão de segurança e puxe a base transparente;



2. Coloque o cartucho no interior do inalador e faça força no mesmo contra uma superfície dura, de forma a garantir que foi todo introduzido;

3. Volte a colocar a base transparente

4. Segure o inalador na vertical com a tampa de proteção fechada e rode a base;

5. Abra totalmente a tampa;

6. Coloque o inalador virado para baixo e carregue no botão de libertação 4 a 5 vezes até sair uma nuvem;

Como usar normalmente:

1. Com o inalador em posição vertical, rode a base transparente na direção das setas vermelhas até ouvir um clique (meia-volta);

2. Expire lenta e profundamente (sem expirar para dentro do dispositivo);

3. Abra a tampa e feche os lábios, ajustando-os à volta do bucal.

4. Enquanto inspira lenta e profundamente, pressione o botão de libertação de dose e continue a inspirar lentamente, o máximo que conseguir;

5. Retire o dispositivo da boca e sustenha a respiração 10 segundos;

6. Expire lentamente;

7. Repita todos os passos, para administração da segunda inalação, esperando entre 30 segundos e 1 minuto, entre cada.

Nota:

1- Em caso de não utilizar o inalador há mais de 7 dias, deve acionar o botão de libertação de dose 4/5 vezes até sair uma nuvem.
2- Em caso de não utilizar o inalador há mais de 21 dias, deve repetir os passos como se fosse a primeira vez que utiliza o inalador.

3. Fármacos disponíveis

Anticolinérgicos

Princípio Ativo		(dose µg) Nome Comercial	Dispositivo Inalatório
Curta Duração de Ação (SAMA)	Brometo de Ipatrópio	20 Atrovent PA®	pMDI
		0,25mg/2,0ml Atrovent Unidose®	Nebulizador
		0,25mg/1,0ml Ipraxa®	Nebulizador
Longa Duração de Ação (LAMA)	Brometo de Aclidínio (≥18 anos)	322 Bretaris®	DPI - Genuair®
		322 Eklira®	DPI - Genuair®
	Brometo de Glicopirrónio (≥18 anos)	44 Seebri®	DPI – Breezhaler® (cáps)
		44 Tonavor®	DPI – Breezhaler® (cáps)
	Brometo de Tiotrópio (≥18 anos)	18 Spiriva®	DPI – Handihaler® (cáps)
		18 Srivasso®	DPI – Handihaler® (cáps)
		18 Sirkava®	DPI - Neumohaler® (cáps)
		10 Braltus®	DPI – Zonda® (cáps)
		10 Gregal®	DPI – Zonda® (cáps)
		2,5 Spiriva®	SMI - Respimat®
	Brometo de Umeclidínio (≥18 anos)	55 Incruse®	DPI - Ellipta®

Corticosteroides

Princípio Ativo	(dose µg) Nome Comercial	Dispositivo Inalatório
Beclometasona	50 Beclotaide® (≥4 anos)	pMDI
	250 Beclotaide Forte® (≥4 anos)	pMDI
	100 Qvar® (≥12 anos)	pMDI-BTI - Autohaler®
Budesonida	200 Budesonida Budiair® (≥2 anos)	pMDI (passível de acoplar a um Jet™-spacer)
	200/400 Miflonide®	DPI - Breezhaler® (cáps)
	200/400 Budesonida Farmoz®	DPI - Clickhaler®
	200/400 Budesonida®	DPI - Novolizer®
	200/400 Pulmicort®	DPI - Turbohaler®
	1mg/2ml Pulmicort® (≥6 meses)	Nebulizador
	1mg/2ml Budesonida Teva® (≥6 meses)	Nebulizador
Fluticasona (≥4 anos)	50/250 Brisovent Inalador®	pMDI
	50/125/250 Flixotaide Inalador®	pMDI
	100/250/500 Brisovent®	DPI - Diskus®
	100/250/500 Flixotaide®	DPI - Diskus®
Mometasona (≥12 anos)	200/400 Asmanex®	DPI - Twisthaler®

Anexo IX - Excerto demonstrativo (onde estão presentes 8 de 36 fármacos compilados na versão original completa) do documento *excel* elaborado com a compilação de informação sobre Fármacos para a Enxaqueca e o seu uso na Preconceção, Gravidez e Aleitamento.

Fármacos para a Enxaqueca e o seu uso na Pré-conceção, Gravidez e Aleitamento				Atualizado a 28/04/2022
Fármaco (Nome comercial do RCM consultado)	**Grupo Farmacoterapêutico**	**Pré-conceção**	**Gravidez**	**Aleitamento**
Clonixina (Clonix e Algimate)	Analgésico e Anti-pirético	Não está explícito no RCM	Não é aconselhado, por precaução, o uso durante a gravidez, apesar de não se ter comprovado, experimentalmente, nenhum efeito nefasto durante o período de gravidez.	Não é aconselhado, por precaução, o uso durante a amamentação, uma vez que a clonixina é excretada no leite em quantidades baixas, em valores que oscilam entre 7 e 10% do valor plasmático. O aparecimento do fármaco no leite está desfasado em relação ao pico plasmático.
Metamizol Magnésico (Nolotil)	Analgésico e Anti-pirético	Não está explícito no RCM, mas tendo em conta os dados durante a gravidez, ter em conta que pode pontualmente ser usado, caso não haja outras alternativas	No geral, não se recomenda o uso de metamizol durante o primeiro e o segundo trimestre de gravidez, e o seu uso está contraindicado no terceiro semestre, uma vez que neste último está associado a fetotoxicidade (compromisso renal e constrição do canal arterial). Em certos casos, podem ser aceites doses únicas de metamizol durante o primeiro e segundo trimestres, caso não existam outras alternativas. Em caso de uso inadvertido, durante o terceiro trimestre, o líquido amniótico e o canal arterial devem ser controlados por ecografia e ecocardiografia. o metamizol atravessa a barreira placentária	Deve evitar-se a utilização repetida de metamizol durante a amamentação, uma vez que os produtos de degradação do metamizol são excretados no leite materno em quantidades consideráveis e, portanto, não se pode excluir riscos para o lactente. Deve aconselhar-se as mães que tomaram metamizol numa dose única a recolher e rejeitar o leite materno durante 48h após a dose.
Paracetamol (Ben-u-ron)	Analgésico e Anti-pirético	Não está explícito no RCM.	Quando clinicamente necessário, o paracetamol pode ser tomado durante a gravidez, contudo, deve ser administrado na dose efetiva mais baixa durante o menor período de tempo e frequência possíveis. Uma grande quantidade de dados em mulheres grávidas indica a ausência de malformações ou toxicidade fetal/neonatal e e estudos epidemiológicos sobre o desenvolvimento neurológico de crianças expostas ao paracetamol no útero não apresentaram resultados conclusivos	Por norma, durante o tratamento com paracetamol não é necessária a interrupção do aleitamento, uma vez que não são observados efeitos adversos no lactente. O paracetamol é excretado no leite materno, mas em quantidades clinicamente insignificantes. Após uma dose única de 650 mg, foi medida no leite materno uma concentração média de 11microgramas/ml.
Erenumab (Aimovig)	Analgésicos, medicamentos usados na enxaqueca	Não está explícito no RCM.	Como medida de precaução, recomenda-se evitar a utilização durante a gravidez. Contudo os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. A quantidade de dados é ainda muito limitada.	Desconhece-se se o Erenumab é excretado no leite. Conhece-se que IgG's humanos são excretados no leite materno nos primeiros dias após o nascimento, diminuindo para baixas concentrações pouco tempo depois, portanto não pode ser excluído um risco acrescido para o lactente durante esse período inicial. Posteriormente, durante a amamentação, deve ser considerado o uso, apenas se clinicamente necessário
Fremanezumab (Ajovy)	Analgésicos, medicamentos usados na enxaqueca	Não está explícito no RCM.	Como medida de precaução, recomenda-se evitar a utilização durante a gravidez. Contudo os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. A quantidade de dados é ainda muito limitada.	Desconhece-se se o fremazenumab é excretado no leite. Conhece-se que IgG's humanos são excretados no leite materno nos primeiros dias após o nascimento, diminuindo para baixas concentrações pouco tempo depois, portanto não pode ser excluído um risco acrescido para o lactente durante esse período inicial. Posteriormente, durante a amamentação, deve ser considerado o uso, apenas se clinicamente necessário.
Galcanezumab (Emgality)	Analgésicos, medicamentos usados na enxaqueca	Não está explícito no RCM, mas recomendam que evitem engravidar durante o tratamento com galcanezumab	Como medida de precaução, recomenda-se evitar a utilização durante a gravidez, uma vez que se sabe que as IgG's atravessam a barreira placentária. Contudo os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. A quantidade de dados é ainda muito limitada.	Desconhece-se se o galcanezumab é excretado no leite. Conhece-se que IgG's humanos são excretados no leite materno nos primeiros dias após o nascimento, diminuindo para baixas concentrações pouco tempo depois, portanto não pode ser excluído um risco acrescido para o lactente durante esse período inicial. Posteriormente, durante a amamentação, deve ser considerado o uso, apenas se clinicamente necessário
Domperidona (off-label) (Cinet)	Anti-eméticos. Modificadores da motilidade gastrointestinal	Não está explícito no RCM.	Recomenda-se apenas ser usado caso o benefício terapêutico assim o justifique, uma vez que os dados pós comercialização em mulheres grávidas é limitado e visto que se desconhece o potencial risco para seres humanos, mas um estudo em ratos fêmea revelou toxicidade reprodutiva em doses elevadas.	Devem avaliar-se os riscos e benefícios para a mãe e para a criança, uma vez que a domperidona é excretada no leite humano, em concentrações de menos de 0,1%, e portanto não se pode excluir potenciais efeitos adversos para o lactente, especialmente de foro cardíaco. Ter extra atenção quando existem fatores de risco para prolomgamento do intervalo QT no lactente.
Flunarizina (Vasilium)	Anti-eméticos.	Não está explícito no RCM	Não se recomenda o uso de flunarizina durante a gravidez, apesar de os ensaios experimentais não terem revelado efeitos embriotóxicos ou teratogénicos.	Não se recomenda o uso de flunarizina durante a amamentação.

Anexo X - Apresentação em formato *PowerPoint* sobre "Empagliflozina: Antidiabético para a Insuficiência Cardíaca?".





01 A Insuficiência Cardíaca



"**Síndrome clínica** caraterizada por sintomas (como dispneia, inchaço nos tornozelos ou fadiga) que podem ser acompanhados de sinais (como pressão venosa jugular elevada, crepitações pulmonares ou edema periférico), **causados por anormalidades estruturais ou funcionais cardíacas**, que resultam em elevadas pressões intracardíacas e/ou débito cardíaco inadequado em repouso e/ou durante exercício físico."

Sociedade Europeia de Cardiologia

3

01 A Insuficiência Cardíaca

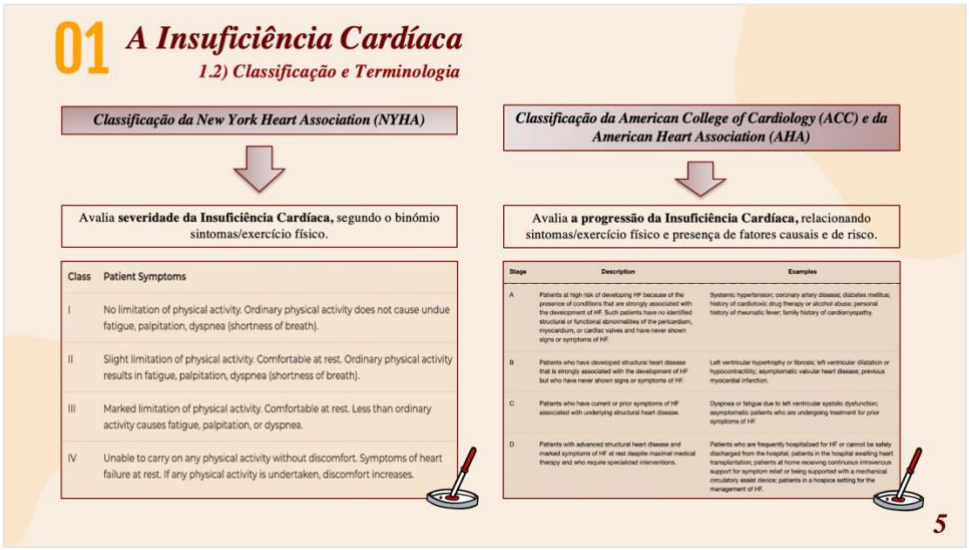
1.1) Etiologia, Sinais e Sintomas

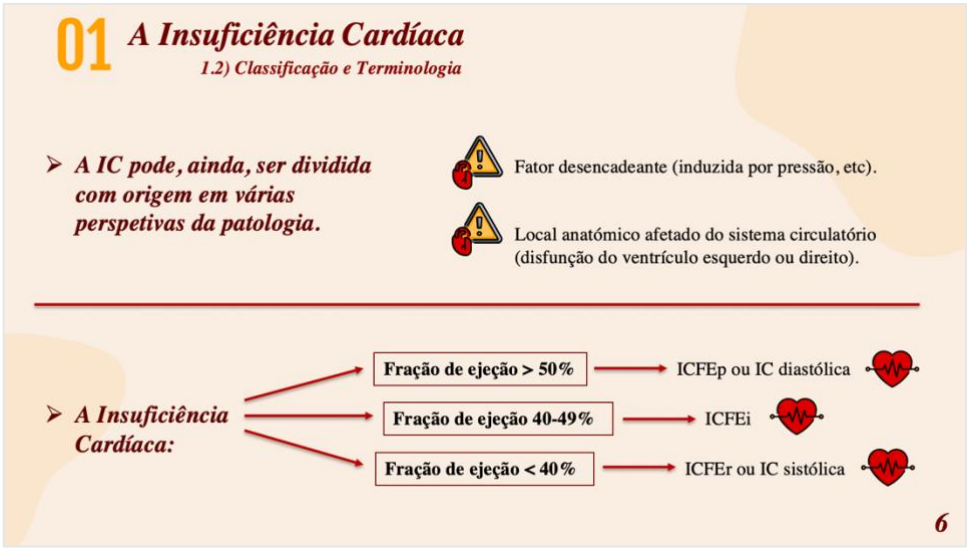
Causas → Doença cardíaca isquémica, hipertensão arterial, diabetes Mellitus, doenças inflamatórias.

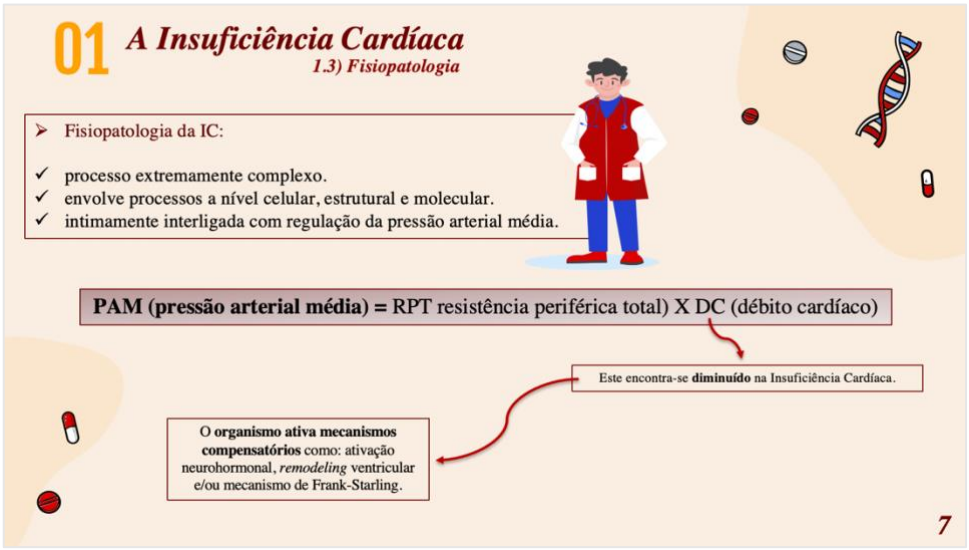
Fatores de Risco → Obesidade, consumo de tabaco/droga/álcool, história familiar, hipertensão, diabetes Mellitus.

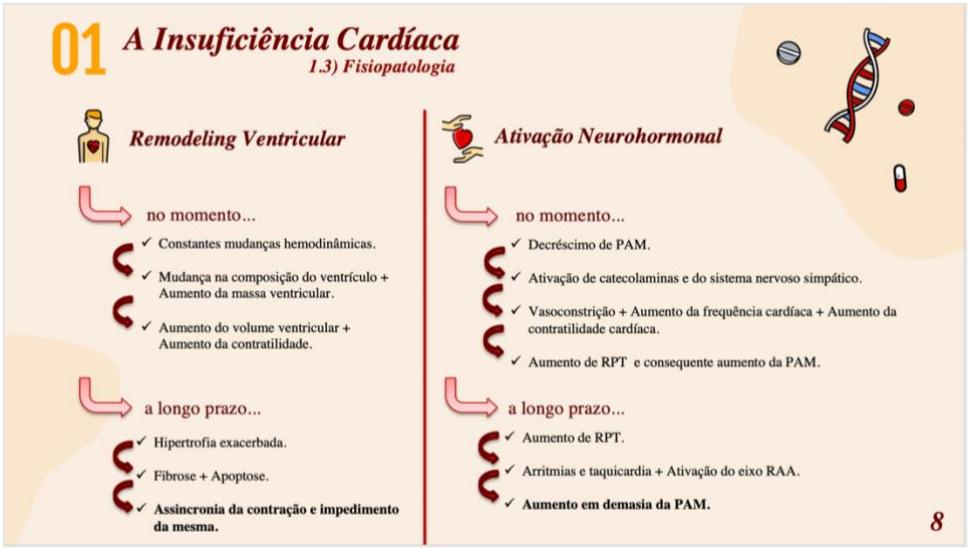
Sinais e Sintomas → Fadiga, palpitações, edema de extremidades, ascite.

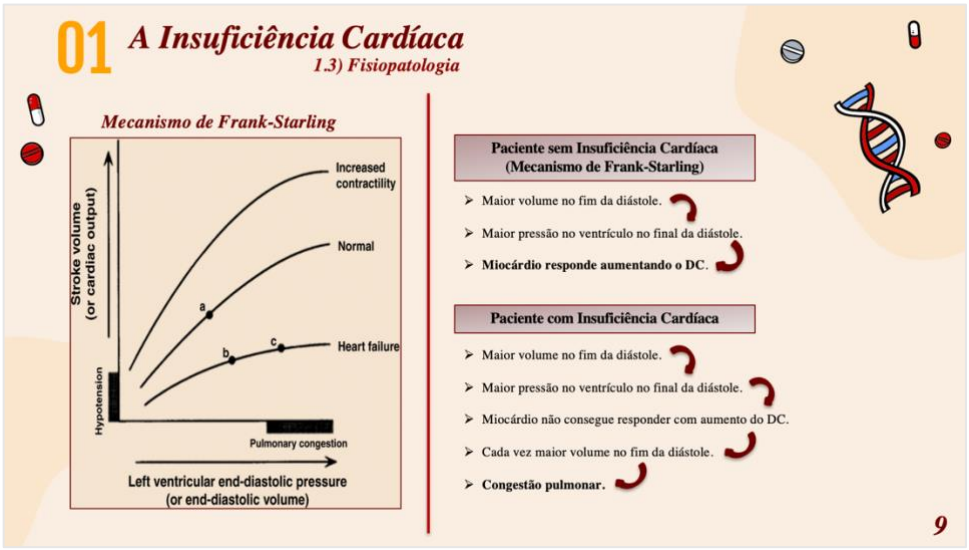
4

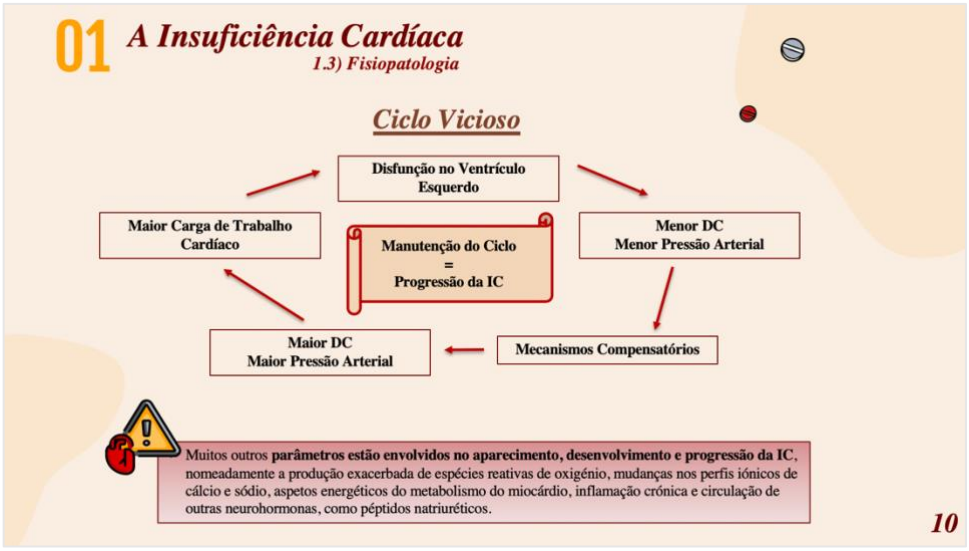

01 A Insuficiência Cardíaca
1.2) Classificação e Terminologia
Classificação da New York Heart Association (NYHA)
Avalia severidade da Insuficiência Cardíaca, segundo o binómio sintomas/exercício físico.
Class Patient Symptoms
I No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
II Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
III Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest. Less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, or dyspnea.
IV Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of heart failure at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort increases.
Classificação da American College of Cardiology (ACC) e da American Heart Association (AHA)
Avalia a progressão da Insuficiência Cardíaca, relacionando sintomas/exercício físico e presença de fatores causais e de risco.
Stage Description Examples
A Patients at high risk of developing HF because of the presence of conditions that are strongly associated with the development of HF. Such patients have no identified structural or functional abnormalities of the pericardium, myocardium, or cardiac valves and have never shown signs or symptoms of HF. Systemic hypertension; coronary artery disease; diabetes mellitus; history of cardiotoxic drug therapy or alcohol abuse; personal history of rheumatic fever; family history of cardiomyopathy.
B Patients who have developed structural heart disease that is strongly associated with the development of HF but who have never shown signs or symptoms of HF. Left ventricular hypertrophy or fibrosis; left ventricular dilatation or hypocontractility; asymptomatic valvular heart disease; previous myocardial infarction.
C Patients who have current or prior symptoms of HF associated with underlying structural heart disease. Dyspnea or fatigue due to left ventricular systolic dysfunction; asymptomatic patients who are undergoing treatment for prior symptoms of HF.
D Patients with advanced structural heart disease and marked symptoms of HF at rest despite maximal medical therapy and who require specialized interventions. Patients who are frequently hospitalized for HF or cannot be safely discharged from the hospital; patients in the hospital awaiting heart transplantation; patients at home receiving continuous intravenous support for symptom relief or being supported with a mechanical circulatory assist device; patients in a hospice setting for the management of HF.
5

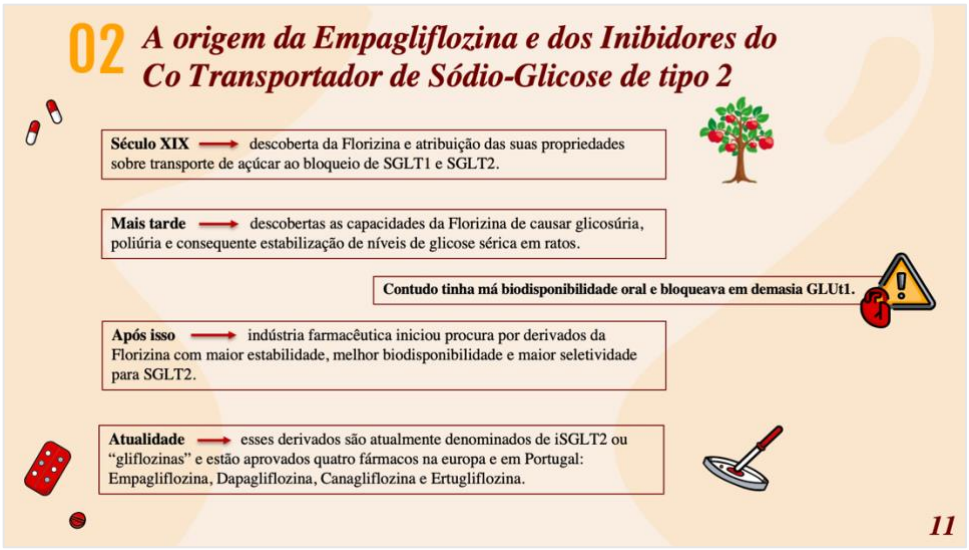

01 A Insuficiência Cardíaca
1.2) Classificação e Terminologia
A IC pode, ainda, ser dividida com origem em várias perspetivas da patologia.
Fator desencadeante (induzida por pressão, etc).
Local anatómico afetado do sistema circulatório (disfunção do ventrículo esquerdo ou direito).
A Insuficiência Cardíaca:
Fração de ejeção > 50% → ICFEp ou IC diastólica
Fração de ejeção 40-49% → ICFEi
Fração de ejeção < 40% → ICFEr ou IC sistólica
6

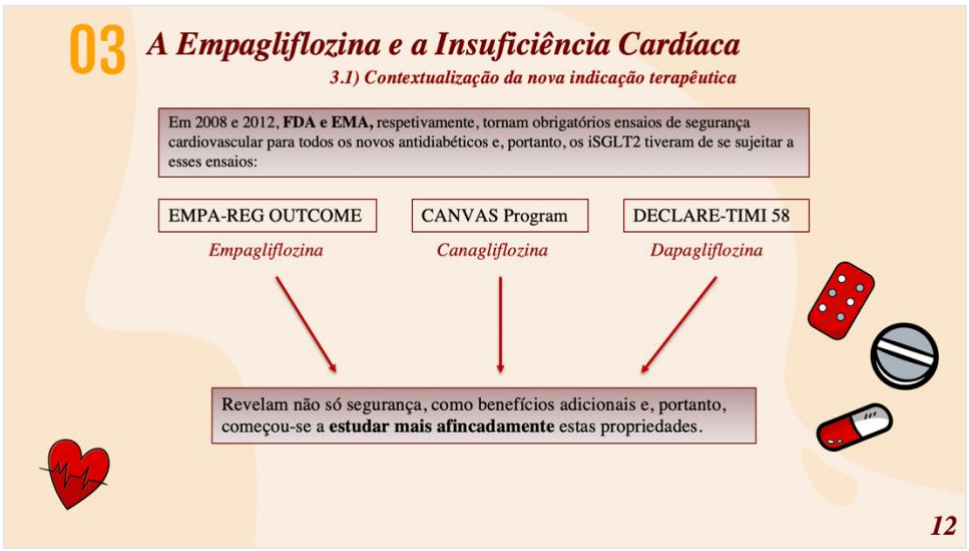

01 A Insuficiência Cardíaca
1.3) Fisiopatologia
Fisiopatologia da IC:
processo extremamente complexo.
envolve processos a nível celular, estrutural e molecular.
intimamente interligada com regulação da pressão arterial média.
PAM (pressão arterial média) = RPT resistência periférica total) X DC (débito cardíaco)
Este encontra-se diminuído na Insuficiência Cardíaca.
O organismo ativa mecanismos compensatórios como: ativação neurohormonal, remodeling ventricular e/ou mecanismo de Frank-Starling.
7

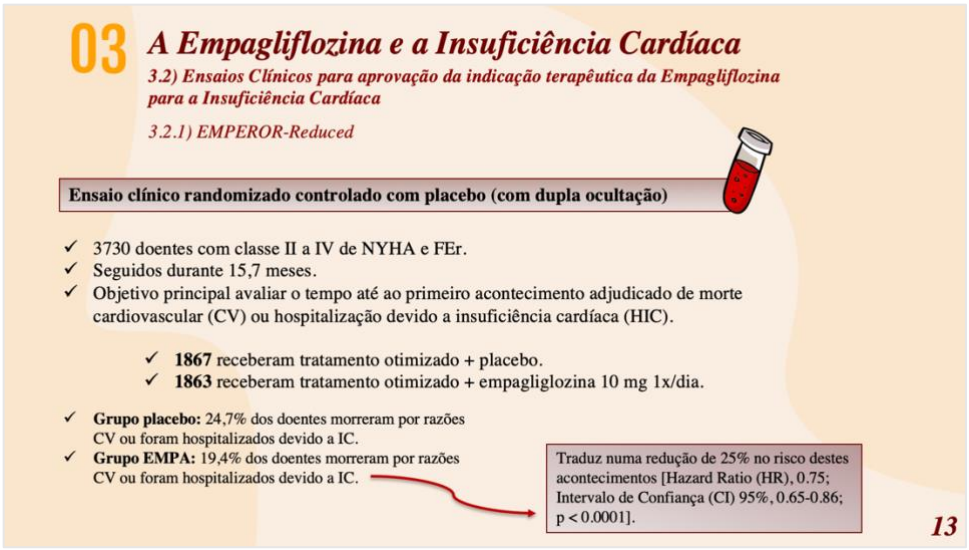

01 A Insuficiência Cardíaca
1.3) Fisiopatologia
Remodeling Ventricular
no momento...
Constantes mudanças hemodinâmicas.
Mudança na composição do ventrículo + Aumento da massa ventricular.
Aumento do volume ventricular + Aumento da contratilidade.
a longo prazo...
Hipertrofia exacerbada.
Fibrose + Apoptose.
Assincronia da contração e impedimento da mesma.
Ativação Neurohormonal
no momento...
Decréscimo de PAM.
Ativação de catecolaminas e do sistema nervoso simpático.
Vasoconstrição + Aumento da frequência cardíaca + Aumento da contratilidade cardíaca.
Aumento de RPT e consequente aumento da PAM.
a longo prazo...
Aumento de RPT.
Arritmias e taquicardia + Ativação do eixo RAA.
Aumento em demasia da PAM.
8

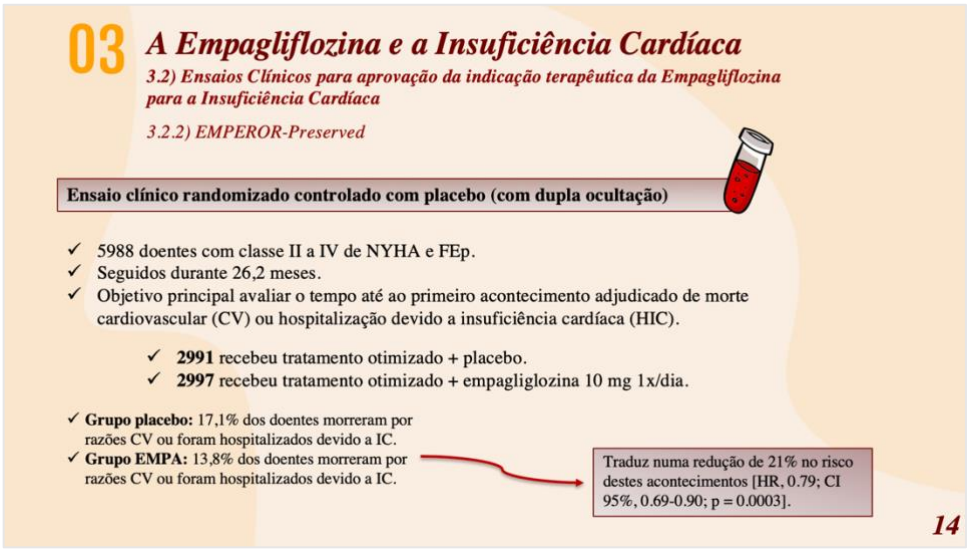

01 A Insuficiência Cardíaca
1.3) Fisiopatologia
Mecanismo de Frank-Starling
Stroke volume (or cardiac output)
Increased contractility
Normal
Heart failure
a
b
c
Hypotension
Pulmonary congestion
Left ventricular end-diastolic pressure (or end-diastolic volume)
Paciente sem Insuficiência Cardíaca (Mecanismo de Frank-Starling)
Maior volume no fim da diástole.
Maior pressão no ventrículo no final da diástole.
Miocárdio responde aumentando o DC.
Paciente com Insuficiência Cardíaca
Maior volume no fim da diástole.
Maior pressão no ventrículo no final da diástole.
Miocárdio não consegue responder com aumento do DC.
Cada vez maior volume no fim da diástole.
Congestão pulmonar.
9


01 A Insuficiência Cardíaca
1.3) Fisiopatologia
Ciclo Vicioso
Disfunção no Ventrículo Esquerdo
Menor DC
Menor Pressão Arterial
Mecanismos Compensatórios
Maior DC
Maior Pressão Arterial
Maior Carga de Trabalho Cardíaco
Manutenção do Ciclo
=
Progressão da IC
Muitos outros parâmetros estão envolvidos no aparecimento, desenvolvimento e progressão da IC, nomeadamente a produção exacerbada de espécies reativas de oxigénio, mudanças nos perfis iónicos de cálcio e sódio, aspetos energéticos do metabolismo do miocárdio, inflamação crónica e circulação de outras neurohormonas, como péptidos natriuréticos.
10


02 A origem da Empagliflozina e dos Inibidores do Co Transportador de Sódio-Glicose de tipo 2
Século XIX → descoberta da Florizina e atribuição das suas propriedades sobre transporte de açúcar ao bloqueio de SGLT1 e SGLT2.
Mais tarde → descobertas as capacidades da Florizina de causar glicosúria, poliúria e consequente estabilização de níveis de glicose sérica em ratos.
Contudo tinha má biodisponibilidade oral e bloqueava em demasia GLUt1.
Após isso → indústria farmacêutica iniciou procura por derivados da Florizina com maior estabilidade, melhor biodisponibilidade e maior seletividade para SGLT2.
Atualidade → esses derivados são atualmente denominados de iSGLT2 ou "gliflozinas" e estão aprovados quatro fármacos na europa e em Portugal: Empagliflozina, Dapagliflozina, Canagliflozina e Ertugliflozina.
11


03 A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca
3.1) Contextualização da nova indicação terapêutica
Em 2008 e 2012, FDA e EMA, respetivamente, tornam obrigatórios ensaios de segurança cardiovascular para todos os novos antidiabéticos e, portanto, os iSGLT2 tiveram de se sujeitar a esses ensaios:
EMPA-REG OUTCOME
Empagliflozina
CANVAS Program
Canagliflozina
DECLARE-TIMI 58
Dapagliflozina
Revelam não só segurança, como benefícios adicionais e, portanto, começou-se a estudar mais afincadamente estas propriedades.
12


03
A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca
3.2) Ensaios Clínicos para aprovação da indicação terapêutica da Empagliflozina para a Insuficiência Cardíaca
3.2.1) EMPEROR-Reduced
Ensaio clínico randomizado controlado com placebo (com dupla ocultação)
✓ 3730 doentes com classe II a IV de NYHA e FEr.
✓ Seguidos durante 15,7 meses.
✓ Objetivo principal avaliar o tempo até ao primeiro acontecimento adjudicado de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca (HIC).
✓ 1867 receberam tratamento otimizado + placebo.
✓ 1863 receberam tratamento otimizado + empagliglozina 10 mg 1x/dia.
✓ Grupo placebo: 24,7% dos doentes morreram por razões CV ou foram hospitalizados devido a IC.
✓ Grupo EMPA: 19,4% dos doentes morreram por razões CV ou foram hospitalizados devido a IC.
Traduz numa redução de 25% no risco destes acontecimentos [Hazard Ratio (HR), 0.75; Intervalo de Confiança (CI) 95%, 0.65-0.86; p < 0.0001].
13


03
A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca
3.2) Ensaios Clínicos para aprovação da indicação terapêutica da Empagliflozina para a Insuficiência Cardíaca
3.2.2) EMPEROR-Preserved
Ensaio clínico randomizado controlado com placebo (com dupla ocultação)
✓ 5988 doentes com classe II a IV de NYHA e FEp.
✓ Seguidos durante 26,2 meses.
✓ Objetivo principal avaliar o tempo até ao primeiro acontecimento adjudicado de morte cardiovascular (CV) ou hospitalização devido a insuficiência cardíaca (HIC).
✓ 2991 recebeu tratamento otimizado + placebo.
✓ 2997 recebeu tratamento otimizado + empagliglozina 10 mg 1x/dia.
✓ Grupo placebo: 17,1% dos doentes morreram por razões CV ou foram hospitalizados devido a IC.
✓ Grupo EMPA: 13,8% dos doentes morreram por razões CV ou foram hospitalizados devido a IC.
Traduz numa redução de 21% no risco destes acontecimentos [HR, 0.79; CI 95%, 0.69-0.90; p = 0.0003].
14

03 A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca

3.3) Potenciais Mecanismos de Ação



Os **mecanismos de ação através dos quais a Empagliflozina exerce benefícios cardiovasculares** continuam, atualmente, ainda por comprovar, sendo necessários mais estudos de forma a se compreender na íntegra como todos funcionam e se interligam.

- Além dos mecanismos que irão ser, de seguida, mais discutidos extensivamente, destaco ainda a possibilidade da Empagliflozina atuar em vários campos, tais como:

  - ✓ na redução da necrose e fibrose cardíaca (*remodeling*).
  - ✓ na alteração/modulação de adipocinas e tecido adiposo epicardíaco.
  - ✓ na inibição de SGLT1.
  - ✓ exercer efeitos nefroprotetores.
  - ✓ exercer efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes

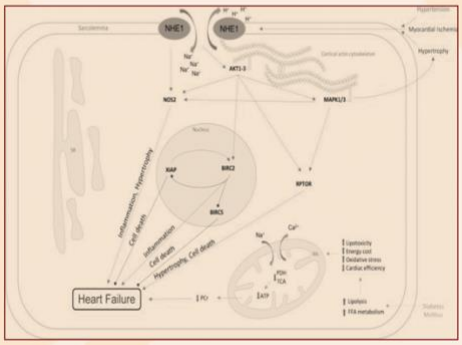
modular fatores de risco CV (como peso, perfil lipídico ou níveis séricos de glicose).

15

03 A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca

3.3) Potenciais Mecanismos de Ação

3.3.1) Inibição do Trocador de Sódio-Hidrogénio de tipo 1 cardíaco (NHE1)



NHE1 → expressão exacerbada nos cardiomiócitos de pacientes com IC → maior quantidade de sódio e cálcio intracelular.

↓

Ambiente pró-oxidante e pró-trombótico !

Empagliflozina inibe NHE1 → menos sódio e cálcio intracelular → menos expressão de AKT(1-3) → menos expressão de BIRC2 → maior expressão de XIAP e BIRC5 (fatores antiapoptóticos) levando a uma menor sinalização de apoptose e morte celular.

↓

Mitigação da progressão de IC !

16

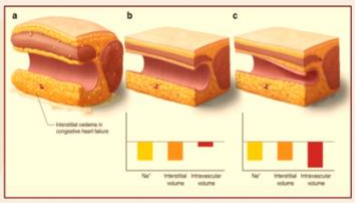
03 A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca

3.3) Potenciais Mecanismos de Ação

3.3.2) Melhoria das Condições de Carga Ventricular



Empagliflozina → redução da pré-carga + redução da pós-carga → melhoria das condições de carga ventricular.



Pré-carga:

Empagliflozina → glicosúria + natriurese → diurese osmótica.

Menos volume plasmático.

Pós-carga:

Empagliflozina → menor pressão arterial + melhor índice de rigidez da aorta + melhor função endotelial.

17

03 A Empagliflozina e a Insuficiência Cardíaca

3.3) Potenciais Mecanismos de Ação

3.3.3) Otimização do Metabolismo Energético Cardíaco

Hipótese do Supercombustível

✓ *Miocárdio Saudável*

- Glicose
- Ácidos Gordos
- Corpos Cetónicos

→ **Energia**

✓ *Miocárdio com IC*

- Maior Dependência em Ácidos Gordos

→ **+ [Intermediários de Ácidos Gordos]** leva a lipotoxicidade que origina Disfunção.

✓ *Empagliflozina*

Maior rácio Glucagon/Insulina

↓

+ [B-hidroxibutirato] (substrato + eficiente)

↓

Menos O2 necessário para o coração trabalhar, o que leva a **Melhor função e Eficiência Cardíaca.**

18

04 *Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca: Posicionamento da Empagliflozina (e dos iSGLT2's) nas Guidelines Internacionais Europeias*

ICEFp

Começando pela ICFEp, apesar de as guidelines mencionarem que existem estudos que revelam alguns benefícios dos iSGLT2's (como é o caso da Empagliflozina no estudo EMPEROR-Preserved) neste fenótipo da IC, para já **as guidelines não preconizam o uso da Empagliflozina e dos iSGLT2's especificamente para o combate deste fenótipo** e, apenas, **recomendam tratamento sintomático da congestão** (utilizando diuréticos) e a **implementação de tratamento para as restantes comorbilidades e patologias** que possam estar na origem da IC ou a agravar a mesma, como a Hipertensão.



ICEFi

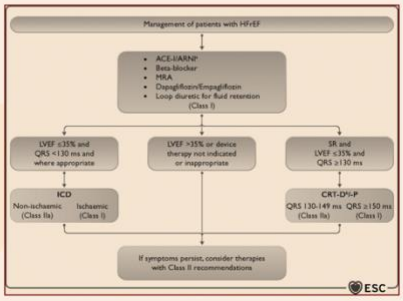
As guidelines também **não preconizam o uso da Empagliflozina e dos iSGLT2's neste fenótipo da IC**, **recomendando como tratamento farmacológico** os iECA, os Antagonistas do Recetor da Angiotensina 2 de tipo 1, os Bloqueadores Beta-Adrenérgicos, os Antagonistas dos Recetores Mineralocorticóides e ainda a associação Sacubitril/Valsartan. Além destes, novamente são **recomendados os diuréticos com o objetivo de aliviar sintomas de congestão**, caso os mesmo estejam presentes.

19

04 *Terapêutica Farmacológica da Insuficiência Cardíaca: Posicionamento da Empagliflozina (e dos iSGLT2's) nas Guidelines Internacionais Europeias*

ICFEr

***Empagliflozina (e a Dapagliflozina)** surgem como recomendação de **classe I e de nível A**, que são a classe com maior nível de recomendação e o nível com maior evidência científica, respetivamente, segundo a escala classificativa destas guidelines.*



As guidelines **recomendam a adição de Empagliflozina** (ou Dapagliflozina) em **pacientes com ICFEr que já estejam a receber como tratamento a associação tripla** de um iECA ou Associação Sacubitril/Valsartan, um Bloqueador Beta-Adrenérgico e um Antagonista dos Recetores Mineralocorticóides, **independentemente da presença ou não de Diabetes Mellitus.**

Além destes, surge a recomendação do uso de diuréticos para aliviar possíveis sintomas de congestão, com a ressalva de que o **uso de iSGLT2's poderá ter o benefício extra de diminuir a quantidade e necessidade do uso de diuréticos**, uma vez que também aumentam a diurese/natriurese, aliviando assim a congestão.

20

05 Sumário e Conclusão

A IC assume-se como um **grave problema de saúde pública** no mundo e em Portugal.

Esta é uma síndrome com **vários fenótipos** e caraterizada por vários sintomas (como dispneia) e sinais (como edema periférico) com origem em anormalidades cardíacas, que **resultam em elevadas pressões intracardíacas e/ou débito cardíaco inadequado em repouso e/ou durante exercício físico**.

Na génese da IC, surgem vários mecanismos compensatórios – como **ativação neurohormal, *remodeling* ventricular ou mecanismo de Frank-Starling**, entre muitos outros – que ocorrem com vista à manutenção da PAM, mas que a longo prazo se revelam nocivos.

A **Empagliflozina**, desenvolvida inicialmente com vista ao **tratamento da Diabetes Mellitus**, surge, atualmente, como uma **nova arma ao combate da IC**, aprovada graças aos ensaios EMPEROR-Reduced e EMEPROR-Preserved.

21

05 Sumário e Conclusão

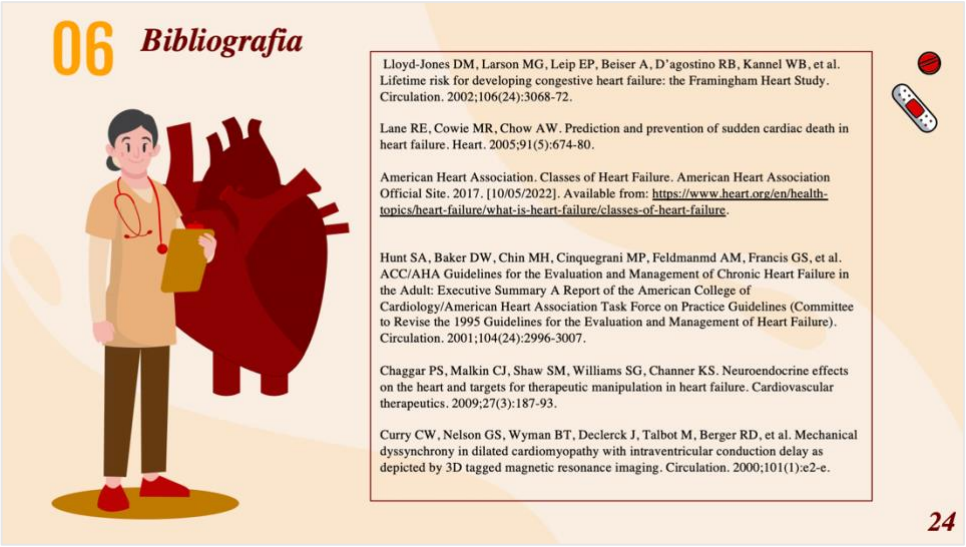
Os mecanismos de ação pelos quais a **Empagliflozina** exerce este efeito são, ainda, não completamente entendidos, sendo que na literatura se especula que este **fármaco exerça efeitos metabólicos, efeitos hemodinâmicos** ou **ainda efeitos sobre o transporte iónico intracelular de sódio e cálcio.**

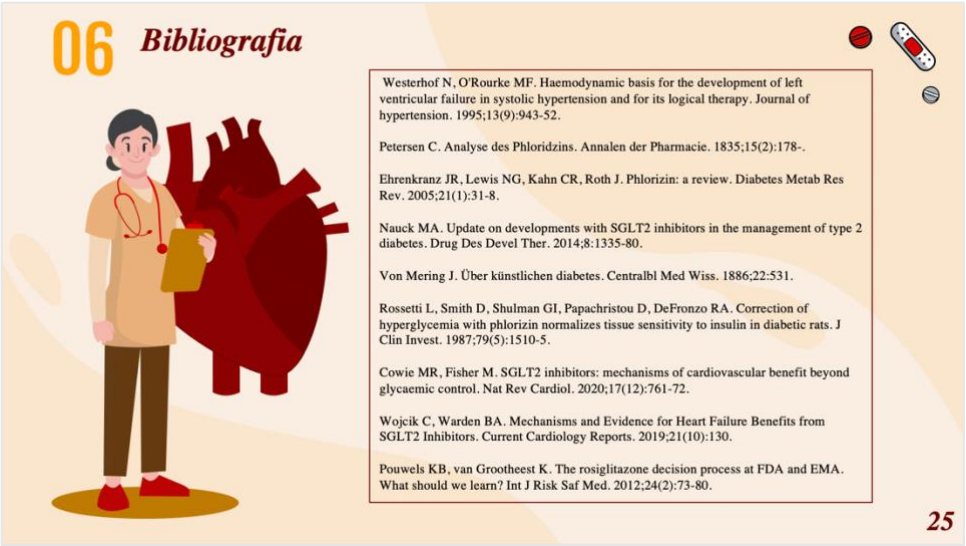
No fluxograma do tratamento farmacológico para a IC, as guidelines europeias **recomendam a adição de Empagliflozina à terapêutica de IC, apenas em pacientes com ICFEr e que já estejam a receber tratamento otimizado**, independentemente da presença ou não de Diabetes Mellitus.

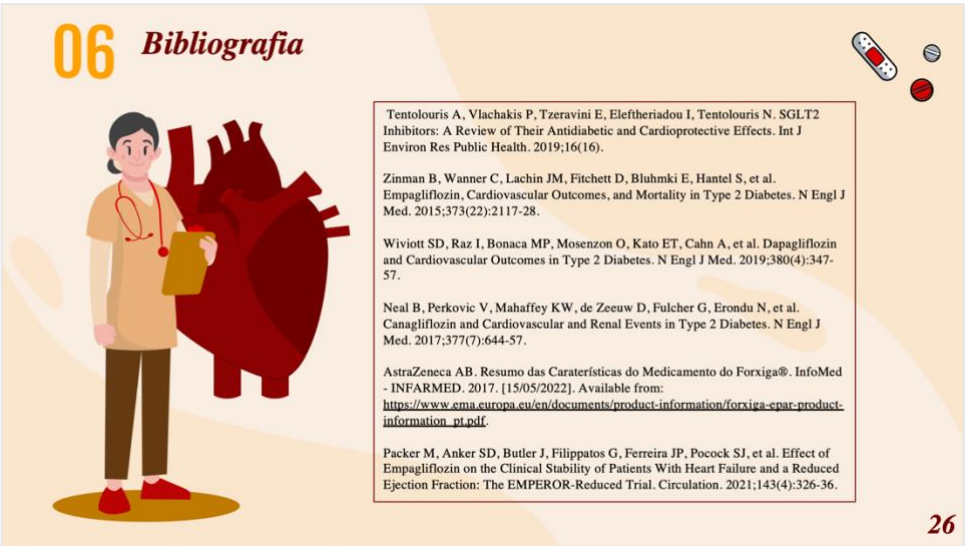
Em jeito conclusivo, a Empagliflozina assume-se como uma **nova e importante adição ao arsenal terapêutico da IC (especialmente da ICFEr e possivelmente dos restantes fenótipos também)**, munindo-nos de mais uma opção eficaz (e necessária) para o tratamento deste grave problema de saúde pública, que terá tendência para se agravar no futuro a médio/longo prazo.

22

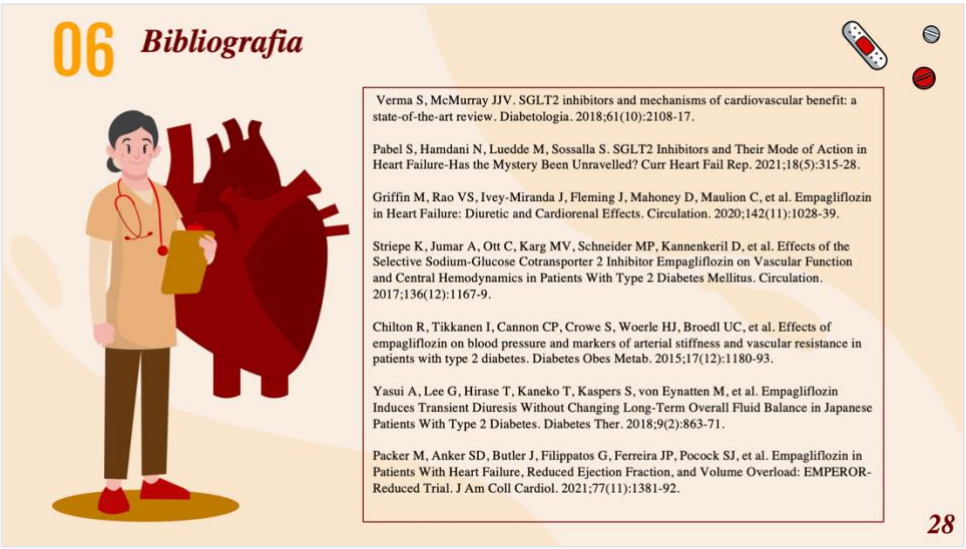

06 Bibliografia
Boehringer Ingelheim Pharma. Resumo das Caraterísiticas do Medicamento do Jardiance®. InfoMed - INFARMED. 2019. [09/05/2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_pt.pdf.
Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Registo Nacional de Insuficiência Cardíaca. Site Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia. 2022. [10/05/2022]. Available from: https://spc.pt/portfolio-item/registo-nacional-de-insuficiencia-cardiaca/.
Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Heart failure in numbers: Estimates for the 21st century in Portugal. Rev Port Cardiol (Engl Ed). 2018;37(2):97-104.
Gouveia M, Ascenção R, Fiorentino F, Costa J, Caldeira D, Broeiro-Gonçalves P, et al. The current and future burden of heart failure in Portugal. ESC Heart Failure. 2019;6(2):254-61.
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.
Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2021;11(1):263-76.
Tanai E, Frantz S. Pathophysiology of Heart Failure. Compr Physiol. 2015;6(1):187-214.
Kemp CD, Conte JV. The pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Pathol. 2012;21(5):365-71.
23

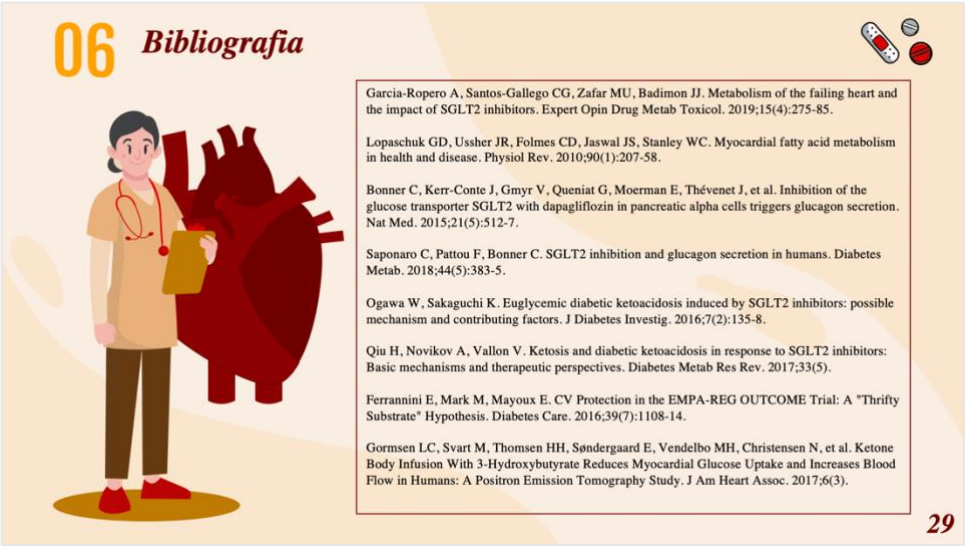

06 Bibliografia
Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, Beiser A, D'agostino RB, Kannel WB, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. Circulation. 2002;106(24):3068-72.
Lane RE, Cowie MR, Chow AW. Prediction and prevention of sudden cardiac death in heart failure. Heart. 2005;91(5):674-80.
American Heart Association. Classes of Heart Failure. American Heart Association Official Site. 2017. [10/05/2022]. Available from: https://www.heart.org/en/health-topics/heart-failure/what-is-heart-failure/classes-of-heart-failure.
Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldmanmd AM, Francis GS, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). Circulation. 2001;104(24):2996-3007.
Chaggar PS, Malkin CJ, Shaw SM, Williams SG, Channer KS. Neuroendocrine effects on the heart and targets for therapeutic manipulation in heart failure. Cardiovascular therapeutics. 2009;27(3):187-93.
Curry CW, Nelson GS, Wyman BT, Declerck J, Talbot M, Berger RD, et al. Mechanical dyssynchrony in dilated cardiomyopathy with intraventricular conduction delay as depicted by 3D tagged magnetic resonance imaging. Circulation. 2000;101(1):e2-e.
24


06 Bibliografia
Westerhof N, O'Rourke MF. Haemodynamic basis for the development of left ventricular failure in systolic hypertension and for its logical therapy. Journal of hypertension. 1995;13(9):943-52.
Petersen C. Analyse des Phloridzins. Annalen der Pharmacie. 1835;15(2):178-.
Ehrenkranz JR, Lewis NG, Kahn CR, Roth J. Phlorizin: a review. Diabetes Metab Res Rev. 2005;21(1):31-8.
Nauck MA. Update on developments with SGLT2 inhibitors in the management of type 2 diabetes. Drug Des Devel Ther. 2014;8:1335-80.
Von Mering J. Über künstlichen diabetes. Centralbl Med Wiss. 1886;22:531.
Rossetti L, Smith D, Shulman GI, Papachristou D, DeFronzo RA. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. J Clin Invest. 1987;79(5):1510-5.
Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. Nat Rev Cardiol. 2020;17(12):761-72.
Wojcik C, Warden BA. Mechanisms and Evidence for Heart Failure Benefits from SGLT2 Inhibitors. Current Cardiology Reports. 2019;21(10):130.
Pouwels KB, van Grootheest K. The rosiglitazone decision process at FDA and EMA. What should we learn? Int J Risk Saf Med. 2012;24(2):73-80.
25


06 Bibliografia
Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: A Review of Their Antidiabetic and Cardioprotective Effects. Int J Environ Res Public Health. 2019;16(16).
Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2019;380(4):347-57.
Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2017;377(7):644-57.
AstraZeneca AB. Resumo das Caraterísticas do Medicamento do Forxiga®. InfoMed - INFARMED. 2017. [15/05/2022]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_pt.pdf.
Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. Circulation. 2021;143(4):326-36.
26


06 Bibliografia
Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. Circulation. 2021;144(16):1284-94.
Monteiro P, Aguiar C, Matos P, Silva-Nunes J, Birne R, Branco P, et al. Efeito da empagliflozina para além do controlo glicémico: benefício cardiovascular em doentes com DMT2 e doença cardiovascular estabelecida. Revista Portuguesa de Cardiologia. 2019;38(10):721-35.
Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. JAMA Cardiol. 2017;2(9):1025-9.
Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition in Heart Failure: Potential Mechanisms, Clinical Applications, and Summary of Clinical Trials. Circulation. 2017;136(17):1643-58.
Iborra-Egea O, Santiago-Vacas E, Yurista SR, Lupón J, Packer M, Heymans S, et al. Unraveling the Molecular Mechanism of Action of Empagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction With or Without Diabetes. JACC Basic Transl Sci. 2019;4(7):831-40.
Baartscheer A, Schumacher CA, Wüst RCI, Fiolet JWT, Stienen GJM, Coronel R, et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na+ through inhibition of the cardiac Na+/H+ exchanger in rats and rabbits. Diabetologia. 2017;60(3):568-73.
27


06 Bibliografia
Verma S, McMurray JJV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. Diabetologia. 2018;61(10):2108-17.
Pabel S, Hamdani N, Luedde M, Sossalla S. SGLT2 Inhibitors and Their Mode of Action in Heart Failure-Has the Mystery Been Unravelled? Curr Heart Fail Rep. 2021;18(5):315-28.
Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, Fleming J, Mahoney D, Maulion C, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. Circulation. 2020;142(11):1028-39.
Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg MV, Schneider MP, Kannenkeril D, et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Circulation. 2017;136(12):1167-9.
Chilton R, Tikkanen I, Cannon CP, Crowe S, Woerle HJ, Broedl UC, et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2015;17(12):1180-93.
Yasui A, Lee G, Hirase T, Kaneko T, Kaspers S, von Eynatten M, et al. Empagliflozin Induces Transient Diuresis Without Changing Long-Term Overall Fluid Balance in Japanese Patients With Type 2 Diabetes. Diabetes Ther. 2018;9(2):863-71.
Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. J Am Coll Cardiol. 2021;77(11):1381-92.
28


06 Bibliografia
Garcia-Ropero A, Santos-Gallego CG, Zafar MU, Badimon JJ. Metabolism of the failing heart and the impact of SGLT2 inhibitors. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15(4):275-85.
Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev. 2010;90(1):207-58.
Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. Nat Med. 2015;21(5):512-7.
Saponaro C, Pattou F, Bonner C. SGLT2 inhibition and glucagon secretion in humans. Diabetes Metab. 2018;44(5):383-5.
Ogawa W, Sakaguchi K. Euglycemic diabetic ketoacidosis induced by SGLT2 inhibitors: possible mechanism and contributing factors. J Diabetes Investig. 2016;7(2):135-8.
Qiu H, Novikov A, Vallon V. Ketosis and diabetic ketoacidosis in response to SGLT2 inhibitors: Basic mechanisms and therapeutic perspectives. Diabetes Metab Res Rev. 2017;33(5).
Ferrannini E, Mark M, Mayoux E. CV Protection in the EMPA-REG OUTCOME Trial: A "Thrifty Substrate" Hypothesis. Diabetes Care. 2016;39(7):1108-14.
Gormsen LC, Svart M, Thomsen HH, Søndergaard E, Vendelbo MH, Christensen N, et al. Ketone Body Infusion With 3-Hydroxybutyrate Reduces Myocardial Glucose Uptake and Increases Blood Flow in Humans: A Positron Emission Tomography Study. J Am Heart Assoc. 2017;6(3).
29


Obrigado pela vossa atenção!
André Seixas | Estágio Curricular | 2021/2022

Anexo XI - Classificação Funcional da NYHA para avaliar a severidade da IC.

Class	Patient Symptoms
I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause undue fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest. Ordinary physical activity results in fatigue, palpitation, dyspnea (shortness of breath).
III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest. Less than ordinary activity causes fatigue, palpitation, or dyspnea.
IV	Unable to carry on any physical activity without discomfort. Symptoms of heart failure at rest. If any physical activity is undertaken, discomfort increases.

Anexo XII - Classificação conjunta da ACC/AHA para avaliar a progressão da IC.

Stage	Description	Examples
A	Patients at high risk of developing HF because of the presence of conditions that are strongly associated with the development of HF. Such patients have no identified structural or functional abnormalities of the pericardium, myocardium, or cardiac valves and have never shown signs or symptoms of HF.	Systemic hypertension; coronary artery disease; diabetes mellitus; history of cardiotoxic drug therapy or alcohol abuse; personal history of rheumatic fever; family history of cardiomyopathy.
B	Patients who have developed structural heart disease that is strongly associated with the development of HF but who have never shown signs or symptoms of HF.	Left ventricular hypertrophy or fibrosis; left ventricular dilatation or hypocontractility; asymptomatic valvular heart disease; previous myocardial infarction.
C	Patients who have current or prior symptoms of HF associated with underlying structural heart disease.	Dyspnea or fatigue due to left ventricular systolic dysfunction; asymptomatic patients who are undergoing treatment for prior symptoms of HF.
D	Patients with advanced structural heart disease and marked symptoms of HF at rest despite maximal medical therapy and who require specialized interventions.	Patients who are frequently hospitalized for HF or cannot be safely discharged from the hospital; patients in the hospital awaiting heart transplantation; patients at home receiving continuous intravenous support for symptom relief or being supported with a mechanical circulatory assist device; patients in a hospice setting for the management of HF.

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

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