

**U.** PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Maria Veiga Espada

**M**

2021-2022

# **Relatório de Estágio Curricular**

**Ana Maria Veiga Espada**

**Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra (CHUC)**

2 de Março a 30 Abril de 2022

**Farmácia Monte Formoso**

2 de Maio a 31 de Agosto de 2022

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

Orientador: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Beatriz Vasques Neves Quinaz Garcia Guerra  
Junqueiro

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Flávio Manuel Pinto Correia

Monitor Farmácia Hospitalar: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marília João Rocha

28 de Setembro de 2022

## **Declaração de Integridade**

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 28 de Setembro de 2022

Ana Maria Veiga Espada

## Agradecimentos

Com o aproximar da conclusão desta etapa gostaria de agradecer a um conjunto de pessoas que me incentivaram, ajudaram e apoiaram durante todo o meu percurso. De certa forma, são responsáveis pelos sucessos alcançados nos últimos 5 anos, que culminam neste relatório final.

Em primeiro lugar, quero agradecer à minha orientadora da FFUP, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Beatriz Junqueiro pelo seu acompanhamento constante e preocupado ao longo dos 6 meses de estágio.

De seguida, agradeço aos Serviços Farmacêuticos Hospitalares do CHUC e à monitora Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marília Rocha a oportunidade de experienciar a profissão de farmacêutico hospitalar e pela fácil integração nas diversas unidades orgânicas. Não posso deixar de mencionar todos os responsáveis pela minha aprendizagem na passagem pelos diversos setores, sendo eles as doutoras Rosa Baptista, Maria Rui Silva, Helena Santos, Adelaide Lima, Paula Pina, Olga Ribeiro e Rita Crisóstomo, entre outros farmacêuticos, técnicos superiores e assistentes que apesar da exigente carga de trabalho não descuraram da transmissão de competências e conhecimentos envolvendo o quotidiano de um farmacêutico hospitalar.

Também, desejo agradecer do fundo do coração a toda a equipa da Farmácia Monte Formoso, principalmente ao meu monitor, Dr. Flávio Correia pela ajuda durante o estágio e pela comunicação clara e aberta no esclarecimento de dúvidas, no desenvolvimento de tarefas e na seleção dos temas para o relatório. Obrigada, ao Dr. Gilberto Gaio pela oportunidade de estagiar na sua farmácia, pelo apoio, compreensão, preocupação e transmissão de motivação e confiança durante o período de 4 meses que pareceram 4 dias. Às doutoras Ivone Rebelo, Catarina Fernandes e Mariana Frazão, a minha gratidão por complementaram a minha formação em farmácia comunitária, sempre prontas a ajudar e a esclarecer dúvidas.

O agradecimento que faço à FFUP é eterno, no sentido em que me mostrou o verdadeiro significado de ser farmacêutico. Foi um privilégio andar nesta faculdade, onde cada docente é uma inspiração e um ponto de referência de um futuro promissor na área de Ciências Farmacêuticas.

Por fim, ao meu grupo de amigos e à minha família que mantém os meus pés na terra, muito obrigado. Aos amigos que me conseguem aturar mesmo após horas de estudo de estruturas moleculares, e à minha família, que sem eles nada disto era possível pois são a minha estrela norte sempre a empurrar-me para atingir os meus objetivos, sonhos e a levantarem-me quando decido desistir.

OBRIGADA a todos, mais não sei dizer.

Dedico este relatório, à minha avó que não tem a oportunidade de me ver a concretizar esta etapa da minha vida. Mas parte desta conquista também é tua, que me ensinaste através do teu exemplo a ser uma mulher lutadora.

## Resumo

O presente relatório é a finalização dos estudos na Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a última etapa na obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas. O estágio curricular surge no contexto do plano de estudos do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e pretende consolidar as aprendizagens teóricas e laboratoriais na realidade laboral da profissão. Durante 6 meses contactou-se com duas das possíveis saídas da profissão, a farmácia comunitária (Farmácia Monte Formoso) e os serviços farmacêuticos hospitalares (Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra).

Este documento está dividido em duas partes, uma primeira de atividades desenvolvidas em farmácia comunitária e hospitalar e uma segunda de dissertação de temas selecionados com forte interesse e relevância para a prática da profissão de farmacêutico. A primeira parte do relatório subdivide-se em duas secções, uma de farmácia comunitária e outra dos serviços farmacêuticos hospitalares. Em ambas há uma contextualização do estágio e o desenvolvimento de atividades que advém do contacto com as várias tarefas dos respetivos locais, da tentativa de resolução de problemas/questões colocadas e da constante novidade científica de produtos farmacêuticos. Em farmácia comunitária explorou-se os temas de cessação tabágica, de medicamentos para a disfunção erétil, de administração de vacinas, de aquisição de medicamentos de receita médica restrita e de introdução no mercado de um novo medicamento, o Flabien®. Já, em farmácia hospitalar desenvolveu-se atividades de gestão do Selumetinib, de controlo de qualidade dos geradores de tecnécio, de preparação de um medicamento inovador (Luxturna®), de avaliação da suspensão de Metformina aquando da admissão hospitalar e de profilaxia cirúrgica no campo de dermatologia. Por fim, a segunda parte tem como objetivo privilegiar o desenvolvimento científico com a escolha de dois temas com interesse atual em farmácia, Montelukaste e Reações Adversas Neuropsiquiátricas e Agonistas dos Recetores do GLP-1. O primeiro tema surge no contexto da constante atualização de informação científica necessária aos farmacêuticos comunitários e o segundo ocorre no âmbito de uma formação interna da equipa da farmácia.

## Índice Geral

Preâmbulo.....	I
Declaração de Integridade.....	III
Agradecimentos.....	IV
Resumo.....	V
Índice Geral.....	VI
Outros Índices.....	VIII
Lista de Abreviaturas.....	X
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
Secção A- Farmácia Comunitária.....	1
1-Contextualização do estágio curricular.....	1
2-Cronograma de atividades e sua explicação.....	2
3-Exemplo de atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 3.1. (Dia Mundial Sem Tabaco e intervenção farmacêutica na cessação tabágica).....	4
Atividade 3.2. (Inibidores da Fosfodiesterase tipo 5 (Avanafil, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil)).....	6
Atividade 3.3. (Administração de vacinas nas farmácias comunitárias).....	8
Atividade 3.4. (Medicamentos de receita médica restrita e sua aquisição em farmácia de oficina).....	10
Atividade 3.5. (Introdução no mercado de um novo MNSRM para a insuficiência venosa crónica).....	11
Secção B- Farmácia Hospitalar.....	12
1-Contextualização do estágio curricular.....	12
2-Cronograma de atividades e sua explicação.....	13
3-Exemplo de atividades desenvolvidas.....	15
Atividade 3.1. (Gestão do Selumetinib de modo a facilitar a sua aquisição pelo CHUC).....	15
Atividade 3.2. (Controlo de qualidade dos geradores de tecnécio (99m Tc)).....	16
Atividade 3.3. (Preparação de um medicamento inovador e pioneiro na área da oftalmologia (Voretigene Neparvovec)).....	18
Atividade 3.4. (Avaliação da suspensão da terapêutica com Metformina aquando da admissão hospitalar).....	19
Atividade 3.5. (Profilaxia cirúrgica no campo da Dermatologia).....	20

Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	23
1. Montelucaste e Reações Adversas Neuropsiquiátricas.....	23
1.1. Contextualização.....	23
1.2. Montelucaste e Fisiopatologia da Asma.....	23
1.3. Leucotrienos: Papel na Patogénese da Asma.....	23
1.4. Mecanismo de Ação do Montelucaste.....	24
1.5. Formulações de Montelucaste Disponíveis no Mercado.....	25
1.6. Farmacocinética.....	25
1.7. Farmacodinâmica e Eficácia Clínica.....	25
1.8. Efeitos Secundários.....	27
1.9. Reações Adversas Neuropsiquiátricas.....	27
1.10. Possíveis Mecanismos Toxicológicos do Montelucaste.....	31
1.11. Conclusão.....	32
2. Agonistas dos Recetores do GLP-1.....	33
2.1. Contextualização.....	33
2.2. Epidemiologia da Diabetes <i>Mellitus</i> .....	33
2.3. Patogénese da DM 2.....	33
2.4. Incretinas e seu Efeito.....	34
2.5. Efeito Incretina na DM 2.....	34
2.6. Agonistas dos Recetores do GLP-1.....	34
2.6.1. Classificação e Estratégias de Formulação.....	34
2.6.2. Farmacocinética.....	37
2.6.3. Indicação Terapêutica, Posologia e Efeitos Adversos.....	38
2.6.4. Dispositivos de Injeção.....	39
2.6.5. Farmacodinâmica e os seus Diversos Efeitos Clínicos.....	40
2.7. Conclusão.....	42
Conclusão Global.....	43
Bibliografia.....	44
Anexos.....	54
Anexo 1 (Terapêutica disponível para Cessação Tabágica).....	54
Anexo 2 (Vacinas que podem ser administradas nas farmácias comunitárias).....	57
Anexo 3 (PowerPoint da Formação Interna).....	61

## Outros Índices

### Índice de Tabelas

<i>Tabela 1-</i> Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária (Farmácia Monte Formoso).....	2
<i>Tabela 2-</i> Perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos inibidores da PDE5 <sup>[18-23]</sup> .....	8
<i>Tabela 3-</i> Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar (CHUC).....	14
<i>Tabela 4-</i> Controlo de qualidade dos geradores com os resultados obtidos e comparação com as especificações estabelecidas na FP 9.0 <sup>[58]</sup> .....	18
<i>Tabela 5-</i> Flora microbiana de acordo com o local anatómico. Adaptado de artigo “Prophylactic and Empiric Use of Antibiotics in Dermatologic Surgery: A Review of the Literature and Practical Considerations” <sup>[73]</sup> .....	22
<i>Tabela 6-</i> Regimes antibióticos para profilaxia de cirurgia dermatológica. Adaptado do artigo “Antibiotic Prophylaxis in Dermatologic Surgery: Updated Guidelines” <sup>[75]</sup> .....	22
<i>Tabela 7-</i> Reações adversas neuropsiquiátricas e a frequência aquando da administração de Montelukaste <sup>[79]</sup> .....	29
<i>Tabela 8-</i> Resultados do estudo de coorte de Paljarvi T. et al. Adaptado do artigo “Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation” <sup>[91]</sup> .....	30
<i>Tabela 9-</i> Algumas características dos agonistas dos recetores GLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA para o tratamento de DM 2 <sup>[100-113]</sup> .....	36
<i>Tabela 10-</i> Propriedades farmacocinéticas dos GLP-1 RA <sup>[103-112]</sup> .....	38
<i>Tabela 11-</i> Modo de administração dos diferentes GLP-1 RA <sup>[103-112]</sup> .....	39
<i>Tabela 12-</i> Dosagens e propriedades dos dispositivos de injeção dos GLP-1 RA disponíveis no mercado <sup>[101, 103-112]</sup> .....	40
<i>Tabela 13-</i> MNSRM disponíveis no mercado para a cessação tabágica e a sua posologia <sup>[6,7]</sup> .....	54
<i>Tabela 14-</i> MNSRM-EF disponível no mercado para a cessação tabágica <sup>[8,9]</sup> .....	55
<i>Tabela 15-</i> MSRM disponíveis no mercado para a cessação tabágica <sup>[10,11]</sup> .....	56
<i>Tabela 16-</i> Vacinas extra-PNV que podem ser administradas em farmácia comunitária <sup>[33,34]</sup> .....	57

## Índice de Figuras

<i>Figura 1-</i> Questionários a utilizar em consulta de cessação tabágica <sup>[4,5]</sup> .....	5
<i>Figura 2-</i> Potenciais alvos e efeitos dos leucotrienos cisteínicos relevantes para a fisiopatologia da asma. Adaptado do artigo “Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy” <sup>[84]</sup> .....	25
<i>Figura 3-</i> Interação de Montelukaste com CysLTR. Adaptado do artigo “Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations” <sup>[85,87]</sup> .....	25
<i>Figura 4-</i> Resultados do ensaio clínico sobre o efeito de Montelukaste e do placebo. Adaptado do artigo “Montelukast: data from clinical trials in the management of asthma” <sup>[88]</sup> .....	27

## Índice de Anexos

<i>Anexo 1</i> (Terapêutica disponível para Cessação Tabágica).....	54
<i>Anexo 2</i> (Vacinas que podem ser administradas nas farmácias comunitárias).....	57
<i>Anexo 3</i> (PowerPoint da Formação Interna).....	61

## Lista de Abreviaturas

- <sup>18</sup>F- Radioisótopo de Flúor
- <sup>99m</sup>Tc- Isómero Nuclear Metaestável de Tecnécio-99
- <sup>123</sup>I- Isótopo Radioativo de Iodo
- 5-HT2A- *5- hydroxytryptamine receptor 2A* (Receptor 5 Hidroxitriptamina 2A)
- AAV2- *Adeno-associated viral vector serotype 2* (Vírus Adeno-Associado de Serótipo 2)
- ADNc- Ácido Desoxirribonucleico Complementar
- AIM- Autorização de Introdução no Mercado
- ANF- Associação Nacional de Farmácias
- ANP- Peptídeo Natriurético Atrial
- ATP- Trifosfato de Adenosina
- AUE- Autorização de Utilização Excepcional
- AVC- Acidente Vascular Cerebral
- C- Corynebacterium*
- cAMP- Monofosfato Cíclico de Adenosina
- CCF- Centro de Conferência de Faturas
- CFT- Comissão de Farmácia e Terapêutica
- cGMP- *Cyclic Guanosine Monophosphate* (Monofosfato Cíclico de Guanosina)
- CHUC- Centro Universitário e Hospitalar de Coimbra
- Cl- *Clearance* ou Depuração
- Cmáx- Concentração Máxima
- CUP- Programa de Uso Compassivo
- CysLTR- Recetores dos Cisteínil-Leucotrienos
- DL- Decreto-Lei
- DM 2- *Diabetes Mellitus* tipo 2
- DPP-4- *Dipeptidyl Peptidase IV Inhibitors* (Inibidores de Dipeptidil Peptidase-4)
- E- Escherichia*
- EMA- Agência Europeia do Medicamento
- EPE- Entidade Pública Empresarial
- FC- Fragmento Cristalizável
- FDA- *Food and Drug Administration* (Administração de Alimentos e Medicamentos)
- GAL- Gestão, Aprovisionamento e Logística
- GIP- *Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide* (Polipeptídeo Insulinotrópico dependente de Glicose)
- GLP-1- *Glucagon-like Peptide-1* (Peptídeo semelhante ao *Glucagon-1*)
- GLP-1 RA- agonistas dos recetores do GLP-1
- HbA1c- Hemoglobina Glicada
- HCRT- *hypocretin neuropeptide precursor* (Precursor Neuropeptídeo Hipocretina)
- HTR2A- *5- hydroxytryptamine receptor 2A* (Gene do Receptor 5 Hidroxitriptamina 2A)
- IC50- Concentração Inibitória Média
- INFARMED IP - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P

INS- Inquérito Nacional de Saúde

IP3- Inositol Trifosfato

KALRN- *kalirin RhoGEF kinase* (Cinase *RhoGEF* de *Kalirin*)

LDL- Lipoproteína de Baixa Densidade

MHRA- *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency* (Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos para a Saúde)

MNSRM- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MNSRM-EF- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica de Dispensa Exclusiva em Farmácia

MSRM- Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

NR- não reportado

OF- Ordem dos Farmacêuticos

OMS- Organização Mundial de Saúde

OR- *Odds Ratio*

*P- Pseudomonas*

PAP- Programa de Acesso Precoce a Medicamentos

PDE5- Fosfodiesterase do tipo 5

PEMPROXI- Programa de Entrega de Medicamentos de Proximidade

PET- *Positron Emission Tomography* (Tomografia por Emissão de Positrões)

PFER- Taxa de Pico de Fluxo Expiratório

PIM- Preparação Individualizada da Medicação

PKA- Proteína Quinase A

PNV- Programa Nacional de Vacinação

*Pr- Propionibacterium*

PRM- Problema Relacionado com a Medicação

RCM- Resumo das Características do Medicamento

*S- Staphylococcus*

SFH- Serviços de Farmácia Hospitalar

SIATS- Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde

SNS- Serviço Nacional de Saúde

SPECT- *Single Emission Computerized Tomography* (Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único)

*Strep- Streptococcus*

$T_{1/2}$ – Tempo de Semi-Vida ou Intervalo de Eliminação do Plasma

Tmáx- Tempo para atingir a Máxima Concentração Plasmática

UMIV- Unidade de Misturas Intravenosas

UPC- Unidade de Preparação de Citotóxicos

VEF1- Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo

## **Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular**

### Secção A- Farmácia Comunitária

#### 1. Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária ocorreu na Farmácia de Monte Formoso durante 4 meses, entre Maio a Agosto. Esta farmácia situa-se no bairro de Monte Formoso, isto é, à entrada de Coimbra, antes da baixa histórica da cidade. Encontra-se localizada numa área suburbana principalmente residencial, servindo esta comunidade e outros que estejam de passagem. É uma farmácia frequentada por utentes com as mais diversas características, de todas as faixas etárias, vários graus de escolaridade e diferentes níveis de rendimento. Juntamente com a Farmácia de Santa Cruz, a de Santa Isabel e a Universal forma um grupo familiar que facilita em termos logísticos, por exemplo, a aquisição de produtos farmacêuticos, parcerias e a possibilidade de *stocks* mais alargados.

A farmácia é composta por 3 farmacêuticos sob a orientação de um diretor-técnico, o Dr. Gilberto Gaio. O monitor de estágio, delegado pelo diretor técnico, é o Dr. Flávio Correia.

Como qualquer outra farmácia comunitária presta cuidados farmacêuticos com foco no doente e na sua saúde, de modo a atender as necessidades e expectativas dos utentes. Tem dispensa assistida (desde uma primeira dispensa a uma de continuidade), aconselhamento/indicação farmacêutico/a, determinações de parâmetros biológicos (pressão arterial, glicemia, colesterol ...), preparação individualizada da medicação (PIM), administração de vacinas e outros injetáveis, realização de testes de antigénio nasal para deteção do coronavírus, cedência de medicamentos hospitalares (PEMPROXI) e educação para a saúde. É de salientar o elevado grau de desenvolvimento pela equipa técnica de atividades de promoção de saúde e prevenção da doença de modo a poder relacionar-se com os seus utentes e a comunidade ao seu redor. Para isso, mês a mês de acordo com as datas comemorativas relativas à saúde elaboram-se eventos e programas, de sensibilização (ex: consulta de cessação tabágica), de *check-ups* (ex: rastreio de obesidade) entre outros. Por outro lado, também organiza consultas de podologia, de nutrição sendo um elo entre os utentes e os profissionais certificados que realizam estes serviços. Para além de ceder o gabinete farmacêutico, também é responsável pelo contacto de interessados, marcação das consultas e obtenção de produtos farmacêuticos sugeridos pelos profissionais aos utentes. Apresenta ainda acordos com lares de idosos e com uma clínica de fertilidade, ambos em Coimbra no qual ao realizar pedido de medicação, a farmácia é responsável pela sua aquisição e pela entrega, de acordo com as boas práticas de transporte sobretudo os produtos de frio, que são acondicionados em materiais próprios. Esta farmácia tem parceria com a Cáritas, aderindo ao programa solidário cujo objetivo é garantir que todos têm acesso aos medicamentos que precisam, independentemente das suas condições sociais.

Toda a equipa da Farmácia Monte Formoso exerce a profissão de farmacêutico centrada no doente e no seu problema de saúde, promovendo a utilização racional e económica dos medicamentos e outros produtos de saúde.

## 2. Cronograma de atividades e sua explicação

De seguida, encontra-se explanado na *tabela 1*, o conjunto de atividades desenvolvidas durante os meses de Maio, Junho, Julho e Agosto no estágio curricular de farmácia comunitária.

*Tabela 1- Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Comunitária (Farmácia Monte Formoso)*

Atividades	Período			
	<u>Maio</u>	<u>Junho</u>	<u>Julho</u>	<u>Agosto</u>
Enquadramento na dinâmica de trabalho	×			
Receção de encomendas e armazenamento/arrumação	×	×	×	×
Devoluções de produtos	×	×	×	×
Valormed	×	×	×	×
Formação da equipa	×	×	×	×
Atendimento e dispensa de produtos farmacêuticos	×	×	×	×
Receituário e sua faturação		×	×	×
Preparação de um manipulado		×		
Medição de parâmetros bioquímicos		×	×	×
Regularização de créditos		×	×	×
PIM (Preparação Individual da Medicação)			×	
Termohigrómetros			×	×
Marcação de consultas de podologia e nutrição			×	×
Encomenda diária			×	×
Validades				×
Resumos de compras				×
Inventário				×

O mês de Maio, mais concretamente as primeiras semanas serviram de integração na equipa e na dinâmica de trabalho da Farmácia Monte Formoso. Adquiriu-se conhecimento da disposição e localização dos diversos produtos farmacêuticos (MSRM, MNSRM, suplementos, cosméticos) e da “biblioteca” (Manual de Qualidade, Prontuário Terapêutico, catálogos, dossier com informação dos psicotrópicos, etc). De seguida, iniciou-se a receção e conferição de encomendas, tendo em atenção as validades e o preço dos produtos. Também, é importante nesta tarefa colocar as margens corretas, isto é, consoante o IVA ou margens pré-estabelecidas (leites e produtos Covid). O armazenamento/arrumação dos produtos de saúde segue a filosofia de *First In First Out*, onde a caixa que entrou primeiro tem de sair primeiro, ou seja, a caixa mais antiga tem de sair da farmácia primeiro do que a que está a chegar. Contudo, há exceção a esta prática, que advém da validade mais curta da caixa a chegar à farmácia versus a que está atualmente nesta. Neste caso, segue-se o *First Expire First Out*, no qual a primeira a expirar deve ser a primeira a sair da farmácia. Outra competência adquirida em Maio foi a realização de devoluções de produtos no Sifarma2000 aos respetivos armazenistas, pelas mais diversas razões desde pedido por engano, embalagem danificada, fora de prazo de validade entre outras. Cuidados a ter neste procedimento é a verificação de alguns dados do produto como o preço de venda à farmácia, IVA, razão de devolução e origem através do número da

fatura. Ainda, neste mês aprendeu-se a fazer o pedido de recolha do Valormed (produtos farmacêuticos sem validade) no sistema informático, Sifarma2000, de modo a serem enviados para o armazenista e redirecionados para a sociedade que fará a gestão destes resíduos. Durante o todo o período de estágio ocorreu a inclusão no plano de formação da equipa, particularmente ativo no mês de Maio, com a assistência a um *webinar* da *Aflofarm* e apresentação por um delegado de um novo produto. O *webinar* serviu para aprofundar o tema de cessação tabágica em farmácias comunitárias de modo a aplicar conhecimentos no desenvolvimento de um programa de sensibilização e, ainda deu a conhecer uma nova introdução no mercado de um MNSRM-EF para deixar de fumar, o Dextazin®. Já, o delegado da Krka apresentou uma novidade no mercado para o tratamento da insuficiência venosa crónica, o Flabien®. Nos últimos dias do mês iniciou-se a aprendizagem com outro sistema informático, o Sifarma Módulo Atendimento, possibilitando o começo da atividade de atendimento (primeira dispensa, dispensa de continuidade e aconselhamento farmacêutico). Este engloba a receção da prescrição médica, a sua validação e posterior dispensa de MSRM, MNSRM ou outros produtos de saúde.

Em Junho e meses posteriores observou-se o processamento do receituário e sua faturação. As receitas eletrónicas são enviadas diretamente pelo Sifarma2000 e as manuais por correio, para o Centro de Conferência de Faturas (CCF) do SNS. Já, as abrangidas por outras entidades (subsistemas de saúde) vão pelo correio para a ANF que as distribui pelos vários organismos. Também, se teve a oportunidade de fazer um manipulado (pomada de enxofre a 8% com vaselina) e o preenchimento da sua ficha de preparação. Neste mês ocorreu a integração noutros serviços fornecidos pela farmácia, nomeadamente na medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, glicemia e colesterol). A regularização de créditos de produtos devolvidos através do Sifarma2000 é crucial para a sustentabilidade financeira da farmácia, no qual pode ocorrer o crédito pelo valor, substituição por outro produto ou não chegarem a aceitar a devolução.

Durante o mês de Julho fez-se pela primeira vez o acondicionamento da medicação de um utente para uma semana (PIM), aplicando-se as boas práticas na preparação. Ainda se aprendeu a retirar gráficos semanais da temperatura e da humidade dos vários locais da farmácia, através das medições dos termohigrómetros e com o auxílio de um programa informático próprio, de modo a verificar se houve as condições necessárias para a conservação dos produtos de saúde. Por outro lado, desenvolveu-se competências na organização, marcação e logística dos serviços de podologia e nutrição.

No último mês do estágio, observou-se a realização da encomenda diária segundo os *stocks* mínimos e máximos definidos conseguindo-se assim a sua reposição. Em continuidade, efetuou-se o controlo de validade de produtos, de forma a dar prioridade na venda aos que terminam primeiro e respetiva devolução dos que se encontram a terminar o prazo comprometendo a sua segurança e eficácia. No final de cada mês, cada armazenista envia os resumos de compras para a sua conferência e posterior envio à contabilidade. Ainda, em Agosto graças a uma menor afluência de utentes fez-se inventário, que consiste na comparação entre o *stocks* informatizados e contagens físicas. Caso não coincidirem procede-se à correção dos *stocks*.

### 3. Exemplo de atividades desenvolvidas

#### **Atividade 3.1.** Dia Mundial Sem Tabaco e intervenção farmacêutica na cessação tabágica

**Contextualização:** No dia 31 de Maio celebra-se o Dia Mundial Sem Tabaco que visa alertar a população para os perigos do tabaco e o impacto que este tem na saúde do fumador e dos que o rodeiam <sup>[1]</sup>.

Na Farmácia Monte Formoso para reforçar o dia e promover a cessação tabágica efetuou-se uma ação de sensibilização da população, que acabou por se alargar para a semana de 30 de Maio a 3 de Junho. Em modo de preparação deste evento de promoção de saúde fez-se uma ação de formação e foi solicitado o desenvolvimento de um trabalho de recolha da terapêutica disponível, da sua posologia e adequação com o número de cigarros consumidos pelo utente (*Anexo 1*).

**Desenvolvimento/ Intervenção:** O tabaco é um problema de saúde pública e de acordo com estimativas da OMS (Organização Mundial de Saúde) morrem por ano mais de 8 milhões de pessoas por doenças associadas ao tabaco. Através de estatísticas de 2019 do INS (Inquérito Nacional de Saúde) sabe-se que 17% da população residente em Portugal com 15 ou mais anos é fumadora diária ou ocasional <sup>[2]</sup>. Apesar de vários esforços, o consumo de tabaco continua elevado e as taxas de sucesso de cessação tabágica e de abstinência são baixas <sup>[3]</sup>.

A farmácia comunitária exibe uma posição e um papel crucial na prevenção da doença e na promoção da saúde, sendo a cessação tabágica um dos temas onde pode intervir intensamente. Devido à sua proximidade com a população de todas as idades e à sua acessibilidade, a farmácia consegue facilmente implementar intervenções de cessação tabágica e de seguimento do processo. Conclusões de um estudo realizado em 8 farmácias portuguesas do sul do país, reforçou a importância da farmácia na promoção de cessação tabágica no qual há um aumento das taxas de sucesso de parar de fumar graças ao acompanhamento concretizado por farmacêuticos <sup>[3]</sup>.

Na Farmácia Monte Formoso sensibilizou-se a população que se desloca à farmácia, para este Dia Mundial Sem Tabaco através de cartazes e montras focadas no tema em questão. O uso das redes sociais também propulsionou a consciencialização dos seguidores para este dia. Por outro lado, toda a equipa foi sujeita a uma formação fornecida pela *Aflofarm*. Neste *webinar*, ocorreram duas intervenções, a primeira foi do Dr. Nuno Saramago, farmacêutico especialista em farmácia comunitária, que falou da intervenção da farmácia na cessação tabágica. O segundo orador foi a Dr<sup>a</sup>. Rita Santos, farmacêutica na *Aflofarm* Portugal, que nos veio apresentar o Dextazin®, novo medicamento não sujeito a receita médica de dispensa exclusiva em farmácia (MNSRM-EF) para tratar a dependência da nicotina. Também se incentivou os fumadores, utentes na farmácia, a irem a uma consulta de cessação tabágica para avaliação dos hábitos tabágicos e apresentação de terapêuticas disponíveis no mercado.

Numa dessas consultas procura-se uma abordagem de recolha de alguns dados do doente, nomeadamente o sexo, a idade, as comorbilidades e medicação habitual, os motivos que o levam a fumar, o número de cigarros que fuma por dia, se fez alguma tentativa de parar de fumar (se sim, quanto tempo durou e se utilizou algum produto disponível no mercado) e tentar perceber os motivos que o levam a querer deixar de fumar. Outra ferramenta a utilizar são questionários como o Teste de *Richmond* que pretende

avaliar de forma simplificada a motivação para a cessação tabágica e o Teste de *Fagerström* que afere o grau de dependência da nicotina do utente (ilustrados na *figura 1*).

Teste de Richmond			Teste de Fagerström		
Perguntas	Respostas	Pontos	Perguntas	Respostas	Pontos
1. Gostaria de deixar de fumar se o pudesse fazer facilmente?	Sim Não	0 1	1. Quanto tempo depois de acordar fuma o 1º cigarro?	Na 1ª meia hora Após a 1ª meia hora	1 0
2. Tem realmente vontade de deixar de fumar?	Nenhuma Pouca Alguma Muita	0 1 2 3	2. Considera que é difícil conseguir não fumar em locais proibidos?	Sim Não	1 0
3. Acredita que conseguirá deixar de fumar nas próximas 2 semanas?	Não acredito Talvez Provavelmente De certeza	0 1 2 3	3. Qual o cigarro que lhe custaria mais deixar?	O 1º da manhã Qualquer outro	1 0
4. Pensa que será ex-fumador dentro de 6 meses?	Não acredito Talvez Provavelmente De certeza	0 1 2 3	4. Quantos cigarros fuma por dia?	15 ou menos 16 a 25 26 ou mais	0 1 2
		<b>Total de Pontos</b>	5. Fuma mais durante as 1ªs horas da manhã do que no resto do dia?	Sim Não	1 0
			6. Mesmo quando está doente fuma?	Sim Não	1 0
					<b>Total de Pontos</b>

Pontos	Grau de Motivação
0-5 pontos	Motivação Fraca
6-8 pontos	Motivação Média
> 8 pontos	Motivação Forte

Pontos	Grau de Dependência
0-2 pontos	Pouco Dependente
3-4 pontos	Dependente
5-6 pontos	Fortemente Dependente
> 6 pontos	Muito Fortemente Dependente

Figura 1- Questionários a utilizar em consulta de cessação tabágica <sup>[4,5]</sup>

A avaliação inicial é crucial, pois podemos estar perante casos distintos, alguém com uma motivação elevada permitindo a partida para o estabelecimento de um dia (Dia D) para iniciar o processo de deixar de fumar, ou alguém com uma motivação fraca o que origina da parte do farmacêutico a transmissão dos vários benefícios, tanto de saúde como monetários. A abordagem do farmacêutico terá de se adaptar ao utente informando-o das diversas alternativas terapêuticas existentes no mercado que auxiliam a cessação tabágica (*Anexo 1*) <sup>[6-11]</sup>. Como tratamento para a dependência do tabaco tem-se medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM) como a Vareniclina (agonista parcial ou antagonista dos recetores nicotínicos neuronais consoante a presença de nicotina) e o Bupropiom (inibidor seletivo da recaptção neuronal das catecolaminas, noradrenalina e dopamina) e os medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) como a terapêutica de substituição de nicotina que existe na forma de gomas, pastilhas, sistemas transdérmicos de 24h e 16h, comprimidos para chupar e solução para pulverização bucal <sup>[7,10,11]</sup>. Relativamente aos MNSRM que podem ser indicados pelo farmacêutico ao utente identificou-se alguns problemas associados à terapêutica de substituição de nicotina, nomeadamente tentativas anteriores falhadas, o longo período de duração da terapêutica e interrupção abrupta de fumar como no caso dos sistemas transdérmicos. Contudo, para contornar muitas das desvantagens dos produtos farmacêuticos disponíveis, surge o Dextazin® (Citisiniclina) um MNSRM-EF que não é substituto de nicotina. Igualmente, quando se inicia o tratamento não precisa de deixar de fumar abruptamente e tem uma duração de somente 25 dias quando comparado com as 8 a 12 semanas dos substitutos de nicotina. Os ensaios clínicos demonstram resultados promissores no qual a Citisiniclina quando comparado com o placebo, detém um menor número de cigarros consumidos e maior taxa de abstinência com o passar das semanas <sup>[12]</sup>. E ainda, quando comparado com a terapêutica de substituição de nicotina, a Citisiniclina revelou resultados superiores na cessação do tabagismo e recaídas mais tardias apesar de evidenciar um maior número de efeitos adversos. Identificou-se, também que no grupo da Citisiniclina, os sintomas de abstinência do tabaco eram inferiores e os utentes tinham uma menor gratificação ao fumar, o que consequentemente reduziu o número de cigarros consumidos por dia <sup>[13]</sup>.

Conclusão: Em modo de conclusão, é de salientar que não basta fazer terapêutica farmacológica, é necessário um grau de motivação elevado e apoio na tomada da decisão de deixar de fumar. A introdução no mercado deste novo medicamento que de certa forma colmata as desvantagens dos substitutos da nicotina é encorajador para os fumadores que já tentaram antes parar de fumar, e é promissor no geral para a cessação tabágica e eliminação da dependência do vício de fumar.

### **Atividade 3.2.** Inibidores da Fosfodiesterase tipo 5 (Avanafil, Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil)

Contextualização: Durante o estágio em farmácia comunitária, particularmente no mês de Maio, observou-se uma elevada procura e dispensa de inibidores da fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5), que são utilizados no tratamento da disfunção erétil. Por outro lado, também se identificou um maior interesse por parte dos utentes na busca de informação relativa às diferenças entre os diversos inibidores da PDE5- Avanafil, Sildenafil, Tadalafil e Vardenafil, nomeadamente sobre o início de ação, a duração do efeito pretendido e se um será mais potente em relação aos outros.

Desenvolvimento/ Intervenção: A disfunção erétil é definida como uma incapacidade persistente de atingir e manter uma ereção suficiente para permitir relações sexuais satisfatórias. Dados epidemiológicos demonstram uma elevada prevalência e incidência desta doença no mundo inteiro, afetando quase 1 em cada 5 homens <sup>[14,15]</sup>. É uma doença com etiologia complexa, cujos fatores contribuintes podem ser físicos, psicológicos (ansiedade, stress), comorbilidades associadas (hipertensão, diabetes *Mellitus*, doença cardiovascular) e medicação habitual (efeito secundário). Por outro lado, também existe uma correlação fortemente positiva que associa a disfunção erétil com a idade, ou seja, à medida que a idade aumenta maior será a probabilidade de incidência da doença no homem <sup>[15,16]</sup>. Apesar de não ter cura, existe um número de opções terapêuticas que tratam com sucesso a disfunção erétil. A opção terapêutica deve ser adequada ao doente, tendo em conta a tolerabilidade, a eficácia, a invasividade e as necessidades e expectativas do utente. O uso de medicação oral (inibidores da PDE5) são a base do tratamento da disfunção erétil, para além de melhorar a qualidade de ereção na maioria dos homens apresentam um perfil de tolerabilidade satisfatório e não são tão invasivos como uma injeção intracavernosa (Alprostadil) <sup>[14]</sup>. Os inibidores da PDE5 disponíveis no mercado são o Avanafil, o Sildenafil, o Tadalafil e o Vardenafil que exibem diferenças em termos de farmacocinética e perfil de eficácia e segurança. O seu mecanismo de ação consta na inibição por competição da PDE5 originando a acumulação de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP), ou seja, não ocorre a sua degradação enzimática. Consequentemente há estimulação da proteína G que fosforila os canais de potássio e cálcio, causando diminuição dos níveis citosólicos de cálcio com dilatação de arteríolas e relaxamento do músculo liso trabecular. Por sua vez, o aumento do volume e pressão intracavernosa origina aumento do fluxo sanguíneo nos corpos cavernosos possibilitando a manutenção da ereção <sup>[15, 17]</sup>. É importante referir aos doentes que estes medicamentos não conduzem a uma ereção imediata e que sem estimulação sexual a ereção não ocorrerá <sup>[16]</sup>.

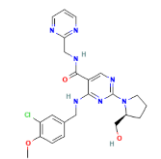
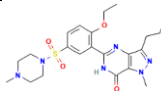
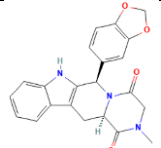
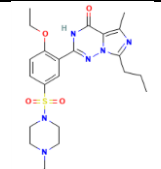
Relativamente, aos inibidores da PDE5 o Sildenafil foi dos primeiros a ser desenvolvido e pode ser administrado por via oral nas dosagens de 25, 50 e 100 mg. A dose inicial recomendada é de 50 mg sendo posteriormente adaptada à resposta do doente e aos efeitos adversos observados. O perfil de reações adversas é autolimitada, o mais frequente são cefaleias, alterações da visão e rubor. Também, através de ensaios clínicos observou-se que o Sildenafil apresenta eficácia em todos os subgrupos etários. Contudo,

por ser uma molécula lipofílica, após uma refeição gordurosa a sua eficácia será reduzida devido à menor absorção. Já o Tadalafil, um inibidor bastante seletivo da PDE5 disponível em dosagens desde 10 a 20 mg ou doses diárias de 2,5 a 5 mg (no caso de utilização frequente durante a semana). A dose inicial recomendada é de 10 mg e apresenta efeitos secundários toleráveis (mais comum são cefaleias, dispepsia e dores na região lombar). O Tadalafil demonstrou benefício clínico a curto prazo nas funções ejaculatórias dos doentes. Quanto ao Vardenafil existe nas dosagens de 5, 10 e 20 mg para o tratamento da disfunção erétil, no qual a dose inicial recomendada é de 10 mg devendo ser adaptada à resposta e perfil de resultados adversos do doente. Este é rapidamente absorvido com níveis plasmáticos detetáveis dentro de 20 min e não é tão afetado pelo consumo de alimentos gordurosos como o Sildenafil. Quanto ao perfil de reações adversas são limitadas e leves, surgindo habitualmente cefaleias, rubor, prolongamento do intervalo QT e congestão nasal. Por fim, têm-se o Avanafil que revelou uma forte inibição para a PDE5 em relação a outros subtipos de fosfodiesterases (elevada seletividade) o que minimizará, em teoria, a presença de efeitos secundários (os mais comuns são cefaleias), apesar de ainda não existirem comparações diretas. As dosagens que existem no mercado são de 50, 100 e 200 mg no qual se recomenda como dose inicial 100 mg adaptada consoante a eficácia e tolerabilidade do utente. Este pode ser tomado com ou sem alimentos embora, a sua administração com alimentos retarde o início do efeito quando comparado com a administração em jejum. De modo a melhorar o perfil farmacocinético destes inibidores surge formulações em comprimidos para mastigar e em comprimidos orodispersíveis (Sildenafil e Vardenafil) que demonstram melhor biodisponibilidade que os comprimidos revestidos por película, uma vez que, terão um menor efeito de primeira passagem. <sup>[15,18]</sup>.

**Conclusão:** Na *tabela 2* estão recolhidos alguns dos principais dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos destas moléculas inibidoras da PDE5. Respondendo às questões colocadas inicialmente, o que apresenta um mais rápido início de ação é o Avanafil e quanto ao que revela maior duração de efeito é o Tadalafil. A maior potência avalia-se através da concentração inibitória média (IC<sub>50</sub>), que corresponde à concentração necessária de fármaco para que 50% da enzima PDE5 esteja inibida <sup>[15,18]</sup>. Pelos valores da tabela, o inibidor mais potente é o Vardenafil, pois necessita de uma menor concentração de fármaco para atingir o efeito pretendido que é inibir 50% da PDE5 (maior afinidade para o recetor).

Apesar dos bons resultados destes medicamentos é importante esclarecer os doentes de que, eles não originam uma ereção imediata (devem ser tomados cerca de 1h antes da relação sexual) e que não provocam uma ereção sem estimulação sexual. Portanto, deve-se desacreditar as elevadas expectativas dos doentes alertando para estas limitações e informar que se não funcionar existem outras opções de tratamento. Todavia, é importante avisar sobre o perfil de efeitos secundários destes fármacos e tentar perceber se existe contraindicações com a medicação habitual realizada pelo doente (como por exemplo, contraindicação com a toma de nitratos) <sup>[16]</sup>.

Tabela 2- Perfil farmacocinético e farmacodinâmico dos inibidores da PDE5 [18-23]

Inibidores da PDE5	Estrutura Química	Farmacocinética							Farmacodinâmica
		Tmáx	Biodisponibilidade	Distribuição	Ligação a proteínas	Biotransformação	Eliminação	T <sub>1/2</sub>	IC50
<b>Avanafil</b> (Spedra®)		30-40 min	NR	NR	99%	Fígado CYP3A4 (p) CYP2C9 (s)	Fezes (p) e urina (s)	6-17h	5,2 nmol/L
<b>Sildenafil</b> (Viagra®)		30-120 min	41% (25-63%)	105L	96%	Fígado CYP3A4 (p) CYP2C9 (s)	Fezes (p) e urina (s) Cl= 41 L/h	3-5h	3,9 nmol/L
<b>Tadalafil</b> (Cialis®)		120 min	NR	63L	94%	Fígado CYP3A4	Fezes (p) e urina (s) Cl= 2,5 L/h	17,5 h	0,94 nmol/L
<b>Vardenafil</b> (Levitra®)		15 min* (30 a 120 min)	15%	208L	NR	Fígado CYP3A4 (p) CYP3A5 (s) CYP2C (s)	Fezes (p) e urina (s) Cl= 56 L/h	4-5h	0,1-0,7 nmol/L

Notas: Tmáx- tempo para atingir a máxima concentração plasmática; T<sub>1/2</sub>- tempo de semi-vida ou intervalo de eliminação do plasma; IC50- concentração inibitória média; NR- não reportado; p- via principal; s-via secundária; \*Ocorre em alguns homens mas 90% do tempo as concentrações plasmáticas máximas são atingidas num intervalo de 30 a 120 minutos.

### **Atividade 3.3.** Administração de vacinas nas farmácias comunitárias

**Contextualização:** Um dos serviços disponibilizados na Farmácia Monte Formoso é a administração de vacinas e outros injetáveis. No mês de Maio observou-se a administração de vacinas, onde um farmacêutico qualificado demonstrou e explicou a correta execução deste serviço de promoção de saúde. De seguida, foi solicitado a realização de uma pesquisa de quais as vacinas que podem ser administradas em farmácia comunitária, se é necessário *booster* e em caso afirmativo, quanto tempo após a última dose este deve ser administrado (*Anexo 2*).

**Desenvolvimento/ Intervenção:** O Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, contextualiza o regime jurídico das farmácias comunitárias. O artigo 36 estipula que as farmácias podem prestar serviços farmacêuticos de promoção de saúde e de bem-estar dos utentes [24]. No entanto, é apenas na Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, que se detalha quais os serviços farmacêuticos que podem ser prestados nas farmácias. No artigo 2 revela-se que as farmácias comunitárias podem administrar vacinas não incluídas no Programa Nacional de Vacinação (PNV) [25]. No sentido de garantir que este serviço é prestado com todas as condições de segurança para os utentes e para os farmacêuticos, o INFARMED formalizou a Deliberação n.º 139/CD/2010, de 21 de Outubro que divulga os requisitos necessários em termos de formação do pessoal, instalações adequadas, registo de dados e material de suporte básico de vida que é essencial ter na farmácia para prestar este serviço [26].

Apesar de complementado na lei da possibilidade de administração de vacinas nas farmácias, outros profissionais de saúde e Ordens entenderam que estaria a ocorrer prática ilícita pela falta de habilitações e usurpação ilegal de competências de outros profissionais [27]. Contudo, implementado na Deliberação do INFARMED está indicado que os farmacêuticos devem ser capacitados e certificados para

poderem executar este serviço. Para além de formação sobre a administração de vacinas e de outros injetáveis, devem também possuir certificado de curso de suporte básico de vida, nomeadamente no tratamento de reação anafilática. Esta certificação é emitida pela Ordem dos Farmacêuticos (OF) e é válida durante 5 anos, sendo necessário renová-la com atualização de conhecimentos [26,28]. Relativamente à segunda acusação, o principal objetivo de estender a possibilidade de vacinação em farmácias comunitárias prende-se com o aumento do nível da cobertura vacinal e diminuir a pressão sobre o SNS. As farmácias são locais estratégicos devido à maior proximidade às comunidades, não sendo necessário fazer uma deslocação por vezes extensa. Também apresentam flexibilidade em termos de horário de funcionamento, pois não é preciso realizar marcação de uma consulta e à partida demorará menos tempo do que nos centros de saúde. Todas estas razões fazem da farmácia, importantes lugares de imunização de adultos e de prevenção de doenças e mortes evitáveis por vacinas devido à capacidade de melhorar o acesso e aumentar as taxas de vacinação. Em Portugal, 78% das farmácias de todo o país administram vacinas [29,30,31].

Como referido atrás, os farmacêuticos devidamente qualificados podem administrar vacinas não incluídas no PNV, que abrange gratuitamente desde crianças, grávidas e grupos de risco, que dependendo da idade e do estado vacinal anterior apresentará esquemas vacinais diferentes. Recomenda-se a administração de 13 vacinas às crianças e são elas, contra hepatite B, difteria, tétano, tosse convulsa, poliomielite, doença invasiva por *Haemophilus influenzae* do serótipo B, infeções por *Streptococcus pneumoniae* de 13 serótipos, doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo B e do grupo C, sarampo, parotidite epidémica, rubéola e ainda a vacina contra infeções pelo papilomavírus humano. Na idade adulta é aconselhado a imunização contra o tétano e a difteria. Nas grávidas, em cada gravidez, é recomendado a vacina contra a tosse convulsa. Aos grupos de risco (recém-nascidos e lactentes pré-termo e/ou de baixo peso ao nascer e indivíduos com alterações imunitárias) para determinadas doenças é recomendado vacinas complementares às anteriormente mencionadas, como as contra a tuberculose, infeções por *Streptococcus pneumoniae* de 23 serótipos, doença invasiva por *Neisseria meningitidis* dos grupos ACWY, hepatite A e rotavírus [32]. Nas farmácias comunitárias são administradas as vacinas extra-PNV mas no entanto, têm de ser recomendadas e prescritas pelo médico. Faz-se imunização maioritariamente de indivíduos adultos que não se enquadrem nos grupos de risco do PNV. Cólera, difteria, tétano e tosse convulsa, *Neisseria meningitidis* (meningocócica), *Streptococcus pneumoniae* (pneumocócica), encefalite provocada por picada de carraça, encefalite japonesa, febre amarela, febre tifóide, *Influenza* (gripe), hepatite A, hepatite B, papilomavírus humano, raiva, rotavírus, varicela, herpes *zoster*, dengue, Ébola e varíola são vacinas que podem ser administradas em farmácias comunitárias. Todas estão de uma maneira ou outra incluídas no PNV, contudo estas podem ser administradas a indivíduos cuja faixa etária esteja fora do âmbito do plano de vacinação do SNS [33]. O Anexo 2 apresenta as vacinas, qual o seu tipo (inativada ou viva), via de administração, esquema vacinal e se é necessário *booster*/dose de reforço [33,34].

**Conclusão:** Concluindo, os farmacêuticos possuem uma posição vantajosa de contacto com a população permitindo a realização de serviços de prevenção da doença e promoção da saúde. Para além de incentivar a vacinação também permite um acesso mais facilitado a esta, aumentando consequentemente a cobertura vacinal. Por outro lado, também ajudará na diminuição da pressão sobre os profissionais do SNS.

#### **Atividade 3.4.** Medicamentos de receita médica restrita e sua aquisição em farmácia de oficina

Contextualização: Os pedidos de medicação realizados pelos lares de idosos e pela clínica de fertilidade à Farmácia Monte Formoso envolvem a aquisição de produtos que não são *stock* habitual na farmácia. Tal implica pedido destes a um dos vários armazenistas (Cooprofar, Empifarma, Plural, Botelho) que aprovisiona a farmácia. Contudo quando estes indicam que não há disponibilidade do produto tem de se tentar perceber a razão, se é por rutura de *stock* ou se é por ser um medicamento de receita médica restrita. Durante o mês de Junho surgiram duas situações no qual foi necessária obtenção de mais informação. No pedido de Cordarone® injetável pela clínica de fertilidade e de Rifinah® por um dos lares descobriu-se, através do Infomed, que são medicamentos de receita médica restrita.

Desenvolvimento/ Intervenção: O Decreto-Lei (DL) n.º 176/2006, de 30 de Agosto define no artigo 118 que os medicamentos com receita médica restrita são aqueles “cuja utilização deve ser reservada a certos meios especializados” e podem-se enquadrar em três alíneas diferentes. Alínea a) medicamentos de uso exclusivo hospitalar devido à sua novidade, farmacologia ou por razões de saúde pública. Alínea b) medicamentos para patologias cujo diagnóstico é somente executado em meio hospitalar ou estabelecimentos diferenciados, mas a administração e acompanhamento dos doentes pode ser realizada fora destes. Alínea c) medicamentos realizados em ambulatório, porém por serem suscetíveis de causar efeitos adversos graves requerem receita médica e vigilância especial durante o tratamento. Neste artigo é divulgado que estes medicamentos se não forem de uso exclusivo hospitalar podem ser vendidos por uma farmácia comunitária [35].

O Cordarone®, cuja substância ativa é a amiodarona, é um antiarrítmico de classe III (prolongador da repolarização) e insere-se na alínea a) do DL, ou seja, é um medicamento de uso exclusivo hospitalar. Por isso, a farmácia comunitária não pode adquirir este medicamento, tendo de ser obtido diretamente pela clínica de fertilidade ao laboratório [34,36].

Já o Rifinah®, que é uma associação de rifampicina com isoniazida, é um antituberculoso com ação bactericida, classificado na alínea b) do DL, isto é, a sua administração e acompanhamento pode ser realizada em ambulatório. Logo, a farmácia é capaz de adquirir este medicamento diretamente ao armazenista caso este esteja disponível [34,37].

Conclusão: Resumindo, o pedido de medicamentos não habituais no *stock* da farmácia levou à necessidade de pesquisa em fontes bibliográficas (Infomed e DL) da sua classificação quanto à dispensa e da possibilidade da sua aquisição em farmácia comunitária.

### **Atividade 3.5.** Introdução no mercado de um novo MNSRM para a insuficiência venosa crónica

**Contextualização:** Durante o início do mês de Junho foi introduzido na farmácia Monte Formoso um novo produto para o tratamento dos sintomas da insuficiência venosa crónica, o Flabien®, que será a principal concorrente do Daflon®. No contexto da sua integração na farmácia e de exposição de informação correta aos utentes foi necessário perceber as diferenças entre estes dois produtos e se existe dados clínicos que revelassem a superioridade em eficácia de um em detrimento do outro.

**Desenvolvimento/ Intervenção:** A insuficiência venosa crónica é um distúrbio comum associado a uma grande variedade de sintomas. Esta surge devido ao aumento da pressão vascular nos membros inferiores conduzindo à permeabilidade e derrame de fluido nos tecidos. As manifestações clínicas da doença são dor, edema, peso nas pernas, inchaço, varizes, veias, dermatite de estase e alterações cutâneas (hiper-pigmentação, lipodermatoesclerose e ulceração) [38]. A etiologia e patogénese desta doença ainda não está completamente esclarecida e a escolha de tratamento dependerá da gravidade das manifestações clínicas consistindo desde a utilização de meias de compressão, fármacos venoativos orais ou escleroterapia/cirurgia para remover as veias [39].

A classe farmacológica de fármacos venoativos é bastante heterogénea compreendendo compostos sintéticos e compostos extraídos de plantas. Os principais representantes desta classe são os bioflavonóides (diosmina, hesperidina, hidrosmina...) cujo mecanismo de ação, apesar de não totalmente esclarecido, explica-se por aumentar o fluxo venoso por modulação da sinalização noradrenérgica e pelas propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes destas substâncias sobre a parede venosa [39].

O Daflon® e o Flabien® são dois MNSRM cuja substância ativa principal é a diosmina e a indicação terapêutica é no tratamento de sinais e sintomas relacionados com insuficiência venosa e no tratamento sintomático da crise hemorroidária. A principal diferença entre ambos é na composição qualitativa e quantitativa, enquanto o Daflon® é constituído por frações flavonóicas purificadas micronizadas, ou seja, 90% do medicamento é diosmina e os restantes 10% são flavonóides expressos em hesperidina. Já o Flabien® é composto apenas por 100% de diosmina micronizada [40,41]. O processo de micronização reduz o diâmetro médio de partículas sólidas possibilitando uma maior absorção intestinal melhorando consequentemente a biodisponibilidade do fármaco [39].

Quanto à eficácia da toma da fração flavonóica purificada em vez de diosmina, as evidências científicas são escassas. Numa revisão da literatura que se baseia em três ensaios clínicos só ocorre a comparação da diosmina hemissintética ou não micronizada (600 mg) com a fração flavonóica purificada micronizada (1000 mg). Os resultados obtidos demonstram que não existe diferenciação entre as duas composições em termos de eficácia clínica nos sintomas da doença tanto em tratamentos de curta como de longa duração. Portanto, o facto de a diosmina estar associada a outros flavonóides ou ser micronizada (maior biodisponibilidade) não parece ter qualquer superioridade na melhoria do alívio dos sintomas [39]. Apesar de não ser uma comparação direta entre as composições do Daflon® e do Flabien®, será que mais 10% de diosmina micronizada existente no Flabien® irá conferir maior eficácia que a fração flavonóica purificada micronizada do Daflon®?

**Conclusão:** Finalizando, é necessário mais estudos e ensaios clínicos entre estas duas composições distintas para perceber se realmente existe qualquer superioridade em termos de eficácia clínica e na melhoria dos sintomas da insuficiência venosa crónica.

## Secção B- Farmácia Hospitalar

### 1. Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia hospitalar decorreu durante 2 meses, Março e Abril, e realizou-se no Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra EPE, mais concretamente nos Serviços de Farmácia Hospitalar (SFH). O CHUC EPE é uma instituição do SNS que, pelo Decreto-Lei n.º 30/2011 de 2 de Março, resulta da fusão de várias unidades hospitalares nomeadamente: os Hospitais da Universidade de Coimbra EPE (que inclui a Maternidade Daniel de Matos), o Centro Hospitalar de Coimbra EPE (composto pelo Hospital de Covões, hoje designado Hospital Geral, pelo Hospital Pediátrico e pela Maternidade Bissaya Barreto) e o Centro Hospitalar Psiquiátrico de Coimbra (designado anteriormente por Hospital Sobral Cid) [42,43]. A sua área de influência engloba a soma das instituições que compõem o CHUC, isto é, correspondem à zona da Unidade de Saúde de Coimbra-Norte, a Unidade de Saúde de Coimbra-Sul estendendo-se também a outras áreas da Região Centro em conformidade com as redes de referenciação de determinadas especialidades e na ausência de valência nos respetivos hospitais [44].

Os SFH são uma estrutura com autonomia técnica e científica de suporte à prestação de cuidados de saúde que é dirigido por um farmacêutico nomeado pelo Conselho de Administração, ou seja, atualmente pelo Dr. José Feio, cujo mandato é de três anos podendo ser revogado a qualquer momento por este órgão caso apresente justa causa [42,45].

Os SFH do CHUC são constituídos por uma equipa de 56 farmacêuticos, 12 assistentes técnicos, 39 assistentes operacionais e 55 técnicos superiores de diagnóstico e de terapêutica no qual todos trabalham de modo a assegurar a qualidade, eficácia/eficiência e a segurança dos medicamentos fazendo a gestão destes em ambas as vertentes, a de aplicação clínica e de gestão económica. Também, são responsáveis pela integração nas equipas de cuidados de saúde garantindo o cumprimento do plano terapêutico e devem promover ações de investigação científica e de ensino [42, 46].

A farmácia hospitalar do CHUC encontra-se dividida em várias unidades orgânicas são elas a Auditoria Interna, o Aprovisionamento, Logística (conhecido como GAL) e Distribuição, a Informação de Medicamentos, a Farmacotécnica e Controlo Analítico (no qual se incluem as unidades da UPC- Unidade de Preparação de Citotóxicos, a Radiofarmácia, a UMIV- Unidade de Misturas Intravenosas e o Laboratório de Manipulados Não Estéreis), os Ensaios Clínicos e os Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica (que engloba dois Ambulatórios, o Geral e o de São Jerónimo vocacionado para os doentes que fazem tratamentos oncológicos em Hospital de Dia). Por outro lado, há participação farmacêutica em Comissões de Apoio Técnico, nomeadamente na Comissão de Farmácia e Terapêutica, na de Qualidade e Segurança do Doente, na de Coordenação Oncológica, na de Ética e na de Infecção Hospitalar. Contudo, será na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) onde existirá uma maior integração e influência de farmacêuticos com a finalidade de estabelecer a política do medicamento no hospital.

Relativamente à equipa orientadora do estágio, esta consiste numa monitora geral, a Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Marília Rocha e de outros farmacêuticos-adjuntos aquando da passagem nas diversas unidades. São eles, na GAL a Dr<sup>ª</sup>. Rosa Baptista, na UPC a Dr<sup>ª</sup>. Maria Rui Silva, no Ambulatório de S. Jerónimo a Dr<sup>ª</sup>. Helena Santos, na Radiofarmácia a Dr<sup>ª</sup>. Adelaide Lima, na UMIV e Laboratório de Não Estéreis a Dr<sup>ª</sup>. Paula Pina, na Distribuição a Dr<sup>ª</sup>. Olga Ribeiro e nos Cuidados Farmacêuticos a Dr<sup>ª</sup>. Rita Crisóstomo.

## 2. Cronograma de atividades e sua explicação

Na *tabela 3* encontra-se organizado cronologicamente as diversas atividades desenvolvidas no estágio curricular nos SFH do CHUC.

*Tabela 3- Cronograma de atividades desenvolvidas em Farmácia Hospitalar (CHUC)*

Atividades	Período					
	Março			Abril		
	4-11	14-18	21-25	28-1	4-14	18-29
Receção de medicamentos em circuito especial	×					
Concursos de compra de produtos farmacêuticos	×					
Observação da realização de AUE	×					
UPC		×				
Justificações clínicas		×				
Cedência clínica de medicamentos		×				
Proteção radiológica e trabalho com <sup>99m</sup> Tc e <sup>18</sup> F			×			
Kits quentes e frios			×			
Marcação de células com <sup>99m</sup> Tc			×			
Sistema informático (SGICM-LF)				×		
Soro autólogo e nutrição parentérica				×		
Laboratório de manipulados não estéreis				×		
Circuito especial de medicamentos					×	
Distribuição individual ou por reposição de <i>stocks</i>					×	
PEMPROXI					×	
Validação de prescrições						×
Deteção de PRMs em ambulatório						×
Serviço de Dermatologia						×

O plano de trabalho do estágio no CHUC consistiu na passagem pelas diversas unidades orgânicas dos seus serviços farmacêuticos. Iniciou-se o estágio na semana de 4 a 11 de Março na GAL, unidade focada principalmente na aquisição de medicamentos e outros produtos. Nesta observou-se a receção de medicamentos em circuito especial, como os hemoderivados e os psicotrópicos. O que os diferencia dos outros é terem uma legislação específica e um controlo mais rigoroso, que é realizado somente por farmacêuticos. A passagem por esta unidade ensinou a analisar concursos de compra de produtos farmacêuticos. Por exemplo, a compra de corretivos de volémia faz-se através do catálogo de especialidades farmacêuticas que indica o preço base de um certo produto, sendo os critérios de adjudicação o preço mais baixo. Porém se for material de penso, que não se encontra em catálogo, é solicitado às empresas propostas de compra em que, o que é economicamente mais vantajoso será o eleito. Por fim, também se viu o pedido de medicamentos através de uma AUE para um doente específico (brigatinib, dapsona, ivermectina) utilizando-se uma plataforma informática, o SIATS.

Visitou-se a UPC e o Ambulatório de São Jerónimo, na semana de 14 a 18 de Março adquirindo-se conhecimentos do papel de farmacêutico nesta unidade centralizada, que passa desde validação das prescrições até à libertação de lotes para as salas de tratamento. Uma diferença evidente em relação às outras unidades foi o maior grau de proteção dos profissionais à medida que aumentava a esterilidade, de

modo a proporcionar níveis de segurança aos doentes e operadores e maior qualidade/eficácia dos produtos. Ainda, se teve a oportunidade de analisar justificações clínicas, que são como que um pedido de solicitação do médico para utilizar certo medicamento no tratamento de determinado doente. Após análise do farmacêutico esta é enviada à CFT, que define quais os medicamentos que necessitam de justificação clínica. Para além, da passagem pela UPC, esteve-se no Ambulatório de S. Jerónimo onde se observou a cedência clínica (primeira cedência e cedência de continuidade) de medicamentos adjuvantes dos ciclos de quimioterapia. Extremamente importante nesta unidade é a personalização dos rótulos para cada doente.

Na semana de 21 a 25 de Março, foi a vez de passar pela Radiofarmácia. Aí foi abordada pela primeira vez, a noção de proteção radiológica que consiste na redução da exposição à radiação pelo trabalho em menor tempo possível, distanciamento da fonte de radiação e proteção da própria fonte. Igualmente, se evidenciou as diferenças entre trabalhar com  $^{99m}\text{Tc}$  e com o  $^{18}\text{F}$ . O primeiro tem um  $t_{1/2}$  curto obtendo-se de um gerador e por emitir radiações gama, as imagens serão obtidas por SPECT. Já, o segundo é produzido por ciclotrão, tem um  $t_{1/2}$  longo e por ser emissor de positrões a obtenção de imagens faz-se através de PET. Por outro lado, aprendeu-se a fazer a distinção entre kits quentes e frios, em que respetivamente uns são fornecidos pela indústria prontos a usar, ou seja, têm radioatividade (ex:  $^{123}\text{I}$ ) e outros são radiofármacos que têm de ser marcados antes da sua administração (ex: Myoview®- tetrafosmina+ $^{99m}\text{Tc}$ ). Uma das análises no qual se auxiliou na preparação foi a marcação com  $^{99m}\text{Tc}$  de leucócitos (detecção de infeção) e de eritrócitos fragilizados (detecção de células do baço), com posterior visualização dos resultados (SPECT).

A passagem pela UMIV e Laboratório de Manipulados não estéreis ocorreu na semana de 28 de Março a 1 de Abril, no qual se aprendeu a trabalhar com o sistema informático (SGICM-LF) a validar prescrições, individualizar preparações e libertar lotes. Entrou-se na câmara para observar e auxiliar na preparação de soro autólogo e de nutrição parentérica, um com trabalho na câmara de fluxo laminar vertical e outro de fluxo laminar horizontal respetivamente. No Laboratório de Não Estéreis visualizou-se a preparação de manipulados de uso interno e externo com a realização das fichas de preparação que possibilitam a sua rastreabilidade.

Na unidade de Distribuição durante a semana de 4 a 14 de Abril, deu-se continuidade ao circuito de medicamentos especiais com o atendimento de pedidos de hemoderivados e estupefacientes. Para o controlo rigoroso destas substâncias fizeram-se repetidas contagens de *stocks*. Ainda, se tomou conhecimento dos diversos tipos de distribuição, a individual destina-se a um doente específico enviando-se doses unitárias diárias (cassetes do internamento) já a distribuição por reposição de stocks nivelados consiste na existência de certos medicamentos e produtos de saúde nos diversos serviços de enfermarias, com dias próprios para os repor. Preparou-se, por sua vez, os medicamentos do programa PEMPROXI (máximo para 2 meses), cedidos a nível hospitalar que serão entregues aos utentes nas farmácias comunitárias.

Por fim, nas semanas de 18 a 29 de Abril, foi a vez da unidade de Cuidados Farmacêuticos. Nesta validaram-se prescrições relacionando-as com as patologias dos doentes, graças ao acesso ao SCLINIC (programa informático que permite consultar o processo clínico do doente). Pelo contacto com os doentes no Ambulatório Geral, foi detetado PRMs que originou a tentativa de resolução e posterior registo e avaliação da intervenção realizada. Por último, visitou-se o serviço de Dermatologia por forma a comunicar e discutir com outros profissionais de saúde sobre produtos farmacêuticos.

### 3. Exemplo de atividades desenvolvidas

#### **Atividade 3.1.** Gestão do Selumetinib de modo a facilitar a sua aquisição pelo CHUC

**Contextualização:** No contexto da GAL durante a semana de 4 a 11 de Março fez-se a gestão do Selumetinib (nome comercial: Koselugo®), através do desenvolvimento de um ficheiro excel. O objetivo foi verificar quais os doentes, de facto, em tratamento e a respetiva identificação das suas AUE, de modo que, na altura da reposição de stocks, estes dados estivessem facilmente acessíveis, permitindo um rápido processo de aquisição do Selumetinib. Por sua vez, este trabalho também impulsionou a pesquisa de mais informações sobre o medicamento.

**Desenvolvimento/ Intervenção:** A sua classificação farmacoterapêutica é como inibidor das tirosinacinasas e tem como indicação o tratamento de neurofibromas plexiformes sintomáticos e inoperáveis em doentes pediátricos com neurofibromatose tipo 1, com idade igual ou superior a 3 anos <sup>[47]</sup>. Pelo facto, de se tratar de uma doença rara, ou seja, que afeta menos de 5 pessoas em 10 000, o Selumetinib é considerado um medicamento órfão desde 31 de Julho de 2018. Mais tarde, a 17 de Junho de 2021 a EMA (Agência Europeia do Medicamento) concede por procedimento centralizado uma AIM (Autorização de Introdução no Mercado) condicional à AstraZeneca AB <sup>[48]</sup>.

A autorização de *marketing* condicional responde a necessidades médicas não atendidas, ou seja, é facultada a medicamentos que tenham como intenção diagnosticar, prevenir ou tratar doenças potencialmente fatais, duradouras ou altamente debilitantes no qual não há alternativa terapêutica disponível (neste caso é a cirurgia, mas nem sempre é viável). Como, o Selumetinib é um medicamento órfão não há quantidade suficiente de doentes para efetuar ensaios clínicos com robustez e dimensão de amostra daí a aprovação desta autorização ser feita com dados científicos menos abrangentes que os requeridos para a obtenção de uma AIM. Esta autorização é válida durante um ano podendo vir a ser renovada e, possibilita a disponibilidade imediata do medicamento a doentes acabando por apresentar maior benefício do que os riscos inerentes ao facto de não haver dados adicionais. Logo, é um medicamento com monitorização adicional aguardando a EMA mais evidências da empresa de forma a revisar e atualizar a nova informação conforme necessário <sup>[48, 49, 50, 51]</sup>.

Em Portugal, antes de 17 de Junho de 2021, a aquisição do Selumetinib era efetuada através de CUP (Programa de Uso Compassivo), programa no qual se disponibiliza um medicamento que ainda não é autorizado a um grupo de doentes que têm uma doença crónica ou potencialmente mortal que não podem ser tratadas satisfatoriamente com nenhum medicamento atualmente autorizado <sup>[52, 53]</sup>.

O acesso precoce a este medicamento inovador sem qualquer impacto orçamental no CHUC ocorreu mediante um programa especial (CUP), por meio de AUEs (Autorização de Utilização Excepcional) específicas para cada doente concedidas pelo INFARMED IP (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, IP). Uma AUE específica para um doente consiste numa disponibilidade prévia a terapêuticas inovadoras ainda sem AIM ou então com esta, mas que não se encontram comercializadas e/ou com avaliação prévia deferida (no caso de medicamentos de uso exclusivo hospitalar) possibilitando a sua aquisição por entidades com autorização de aquisição direta, nomeadamente hospitais. O pedido da AUE é realizado através do portal SIATS (Sistema de Informação para a Avaliação das Tecnologias de Saúde)

e, após aprovação a aquisição faz-se pela Clinigen, que é uma empresa que simplifica o fornecimento de medicamentos críticos/não licenciados [49, 52, 53, 54].

**Conclusão:** Finalizando, a possibilidade de obtenção precoce de um medicamento inovador que trata uma doença rara sem terapêutica viável disponível concede ao doente uma nova expectativa e uma melhoria da sua qualidade de vida. Autorizações de *marketing* condicionais, CUP e AUEs são uma mais valia.

### **Atividade 3.2.** Controlo de qualidade dos geradores de tecnécio ( $^{99m}\text{Tc}$ )

**Contextualização:** No âmbito da Radiofarmácia na semana de 21 a 25 de Março, realizou-se o controlo de qualidade dos geradores de tecnécio. Esta unidade consiste na preparação de radiofármacos para diagnóstico, ou seja, não apresentam atividade farmacológica, mas possuem radioatividade. É através da farmacocinética dos radiofármacos que é feita a análise a determinado tecido/órgão e à sua função e, por outro lado, é a presença de radionuclídeos emissores de partículas gama ou positrões que permitirá a deteção de radiação eletromagnética externamente proporcionando a aquisição de imagens por métodos tomográficos: o SPECT e o PET. Principalmente, a aplicabilidade da Medicina Nuclear prende-se com o diagnóstico, contudo também é utilizado na terapêutica de certas doenças, como as metástases de cancro graças à destruição causada por radionuclídeos emissores de partículas ionizantes [55].

**Desenvolvimento/ Intervenção:** O tecnécio é o radionuclídeo de diagnóstico mais utilizado no CHUC sendo fornecido em geradores. Um gerador é qualquer sistema composto por um radionuclídeo-pai com  $t_{1/2}$  longo que por decaimento origina um radionuclídeo-filho de  $t_{1/2}$  curto. O método de separação maioritariamente utilizado é de adsorção seletiva, e por eluição obtêm-se o radionuclídeo-filho que é usado na marcação de radiofármacos (preparação de kits frios). Idealmente um gerador deve ser simples, de rápida utilização, originar eluatos isentos de radionuclídeo-pai e de outros contaminantes e ter as proteções radiológicas adequadas de modo a diminuir a exposição do profissional. No caso do gerador de tecnécio o radionuclídeo-pai é o molibdénio ( $^{99}\text{Mo}$ ) e o radionuclídeo-filho é o tecnécio metaestável ( $^{99m}\text{Tc}$ ). No gerador de  $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  a separação dos dois radionuclídeos realiza-se por cromatografia em coluna. Neste caso, baseando-se nas diferenças de adsorção de  $^{99}\text{Mo}$  e do  $^{99m}\text{Tc}$  à coluna de óxido de alumínio (adsorvente) será possível extrair o produto de decaimento,  $^{99m}\text{Tc}$ , utilizando um eluente adequado, o soro fisiológico (NaCl). Portanto, a forma química de molibdato ( $^{99}\text{MoO}_4^{2-}$ ) ficará absorvida na coluna enquanto o pertecnetato ( $^{99m}\text{TcO}_4^-$ ) será eluído com soro fisiológico e recolhido sob vácuo para um frasco [56, 57].

No controlo de qualidade dos geradores avalia-se a pureza radionuclídica, a pureza radioquímica e a pureza química do eluato de  $^{99m}\text{Tc}$ . Os resultados obtidos são comparados com as especificações estabelecidas na Farmacopeia Portuguesa 9.0 (FP 9.0) e se, todos estiverem conformes, a solução de pertecnetato ( $^{99m}\text{Tc}$ ) apresenta qualidade e poderá ser empregue em marcação de radiofármacos. O primeiro ensaio para avaliação da qualidade da solução de pertecnetato é a inspeção visual, esta deve estar límpida e incolor indicando assim que não existe corpos estranhos na solução. Já na medição do pH pretende-se verificar se este está de acordo com a literatura e se apresenta compatibilidade fisiológica. Por outro lado, um pH não conforme pode afetar a posterior marcação do radiofármaco e a sua biodistribuição, perturbando assim a obtenção de imagens por SPECT. No ensaio da pureza radionuclídica pretende-se averiguar a presença de impurezas na solução de pertecnetato, nomeadamente a presença de  $^{99}\text{Mo}$ . Se este estiver em

concentrações elevadas na solução vai expor o doente a radiação desnecessária e a qualidade de imagens piorará devido ao ruído de fundo do  $^{99}\text{Mo}$ . Em relação ao ensaio da pureza radioquímica também se avalia a presença de impurezas na solução, mas desta vez são de tecnécio, uma vez que, o estado de oxidação desejado (+7) é facilmente convertido em outros. A cromatografia em papel possibilita pesquisar a presença destas impurezas na solução de pertecnetato. Se existir qualquer impureza radioquímica em solução haverá uma redução da eficácia da preparação radiofarmacêutica. Por fim, com a pureza química tenciona-se investigar a presença de  $\text{Al}^{3+}$  no eluato retirado do gerador. Para tal compara-se a solução de pertecnetato dos geradores com uma solução padrão de alumínio de 5 ppm. A presença desta impureza em solução deve-se à coluna adsorvente utilizada na separação do radionuclídeo-pai em filho e pode também afetar a eficácia do produto radiofarmacêutico [57, 58].

**Conclusão:** Pela *tabela 4* observa-se que ambos os geradores se encontram em conformidade com a FP 9.0 logo as soluções podem ser utilizadas na preparação de radiofármacos.

*Tabela 4- Controlo de qualidade dos geradores com os resultados obtidos e comparação com as especificações estabelecidas na FP 9.0 [58]*

Características/ Ensaio	Resultados Obtidos	Especificação da FP 9.0	Conformidade com FP 9.0
<b>Gerador 1</b>			
<b>Aspeto/ Cor da solução</b>	Solução límpida e incolor	Solução límpida e incolor	Conforme
<b>pH</b> (papel indicador)	7,5	Entre 4,0 e 8,0	Conforme
<b>Pureza Radionuclídica</b> (PRN- deteção da atividade radioativa do eluato em $^{99m}\text{Tc}$ e $^{99}\text{Mo}$ - por filtro de chumbo)	Ruído = 2,4 mCi $^{99}\text{Mo}$ = 3,3 mCi $^{99m}\text{Tc}$ = 875 mCi PRN= 0,103%	A radioatividade devida ao $^{99}\text{Mo}$ não representa mais de 0,1% da radioatividade total.	Conforme
<b>Pureza Radioquímica</b> (PRQ- cromatografia em papel cuja fase móvel é água R:metanol R e a deteção da atividade radioativa é através de uma câmara de ionização)	Ruído = 3,5 mCi i= 3,8 mCi f= 1440 mCi PRQ= 99,979%	A radioatividade da mancha correspondente ao ião pertecnetato, cujo RF=0,6, representa, no mínimo, 95% da radioatividade total.	Conforme
<b>Pureza Química</b> (Alumínio)	$\text{Al}^{3+} < 5 \mu\text{g/ml}$	A coloração desenvolvida não é mais intensa que a de uma solução padrão de 5 ppm.	Conforme
<b>Gerador 2</b>			
<b>Aspeto/ Cor da solução</b>	Solução límpida e incolor	Solução límpida e incolor	Conforme
<b>pH</b>	7	Entre 4,0 e 8,0	Conforme
<b>Pureza Radionuclídica</b> (PRN)	Ruído = 2,4 mCi $^{99}\text{Mo}$ = 3,5 mCi $^{99m}\text{Tc}$ = 1108 mCi PRN= 0,099%	A radioatividade devida ao $^{99}\text{Mo}$ não representa mais de 0,1% da radioatividade total.	Conforme

<b>Pureza Radioquímica (PRQ)</b>	Ruído = 3,5 mCi i= 3,7 mCi f= 710 mCi PRQ= 99,972%	A radioatividade da mancha correspondente ao ião pertecnetato, cujo RF=0,6, representa, no mínimo, 95% da radioatividade total.	Conforme
<b>Pureza Química (Alumínio)</b>	Al <sup>3+</sup> < 5 µg/ml	A coloração desenvolvida não é mais intensa que a de uma solução padrão de 5 ppm.	Conforme

**Atividade 3.3.** Preparação de um medicamento inovador e pioneiro na área da oftalmologia (Voretigene Neparvovec)

Contextualização: Durante a semana de 28 de Março a 1 de Abril na UMIV, observou-se a preparação de um medicamento, Voretigene Neparvovec, e de todos os cuidados adicionais de biossegurança no seu manuseamento quando comparado com outros. Em Maio de 2021, no CHUC concretizou-se pela primeira vez um tratamento de Luxturna® em Portugal, uma terapia genética *in vivo* aprovada para uso em oftalmologia. Este medicamento pioneiro foi utilizado, neste dia, numa jovem de 16 anos e está indicado para o tratamento da perda de visão devido a distrofias retinianas hereditárias causadas por mutações bialélicas *RPE65* confirmadas e com suficientes células retinianas viáveis. Mutações no gene *RPE65* resultam na interrupção do ciclo visual, pois existirá uma quantidade reduzida na retina desta proteína que é responsável pela conversão de luz em sinais elétricos causando perda de visão. Concomitantemente, também ocorre a morte de células fotorreceptoras devido à acumulação a longo prazo de precursores tóxicos provocando danos visuais irreversíveis [59, 60, 61, 62].

Desenvolvimento/ Intervenção: O Voretigene Neparvovec é um vetor de transferência génica constituído por um veículo de transporte, o vírus adeno-associado de serótipo 2 (AAV2) que conduz para a retina, ADNc codificador da proteína do epitélio pigmentado da retina humana (*hRPE65*). Administrado por via subretiniana por um cirurgião especializado, os vetores genómicos funcionam como uma terapia de reforço de gene possibilitando o restauro do ciclo visual e da funcionalidade da visão [61, 62].

O Voretigene Neparvovec necessita de ser diluído antes da administração, para isso precisa de ser preparado quatro horas antes do início do procedimento cirúrgico numa câmara de fluxo laminar vertical sob condições assépticas. A preparação teve dupla verificação neste caso, duas farmacêuticas: uma a preparar e outra a dar apoio e a confirmar todas as etapas da preparação. E ainda, foi necessário fazer não só a seringa de administração como também uma de recurso de modo a salvaguardar qualquer inconveniente que se suceda com a primeira seringa (por exemplo, problema durante a administração).

Todos os cuidados adicionais que se observou na preparação do Luxturna® deve-se ao facto de se tratar de um medicamento com impacto orçamental para o CHUC e para o SNS. Este inclui-se num PAP (Programa de Acesso Precoce a Medicamentos) com custos no qual o processo de aquisição é através de uma AUE específica para cada doente que o INFARMED analisa à luz do programa (PAP) que está autorizado e em vigor [63].

É um medicamento órfão com autorização AIM concedida pela EMA à Novartis AG desde Novembro de 2018, contudo a sua administração em Portugal apenas surge em 2021 devido aos altos custos

e regulamentos específicos do país o que dificultou o seu uso. Mas após uma avaliação custo-efetividade observou-se que os resultados a longo prazo eram superiores a qualquer custo, já que, se restabelece a visão de doentes [59, 64].

Conclusão: Dado a natureza degenerativa desta distrofia retiniana hereditária associada ao *RPE65* têm-se uma janela de tratamento estreita o que requer diagnóstico precoce e rápido encaminhamento de doentes para centros especializados de modo a iniciar o mais rapidamente possível a terapia génica proporcionando uma alteração de vida a doentes condenados anteriormente a viver uma vida de cegueira [59, 64].

#### **Atividade 3.4.** Avaliação da suspensão da terapêutica com Metformina aquando da admissão hospitalar

Contextualização: Em virtude da passagem pelos Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica durante a semana de 18 a 29 de Abril foi proposto avaliar a terapêutica com insulina e com antidiabéticos orais de doentes internados através dos diversos sistemas informáticos, SGICM-LF e SClinic. O principal objetivo foi analisar a terapêutica para Diabetes *Mellitus* tipo 2 (DM 2) a par com as glicemias apresentadas pelos doentes. Durante esta investigação surgiram questões pertinentes sobre a terapêutica adotada durante o internamento para a manutenção dos valores da glicemia.

Desenvolvimento/ Intervenção: Durante o desenvolvimento deste trabalho verificou-se que doentes com historial de DM 2 não insulino-dependentes aquando do internamento tinham uma alteração da terapêutica antidiabética e, por vezes um mau controlo glicémico. Em ambulatório controlavam os valores de glicemia com a Metformina (sensibilizador de insulina) e após admissão hospitalar a prescrição apresentava uma redução da dose de Metformina ou total suspensão desta com a introdução de uma Insulina de ação curta em ambos os casos. Para tentar perceber o porquê desta modificação da terapêutica no internamento debateu-se com os médicos. Eles indicaram que a redução de dose ou a suspensão da Metformina deve-se ao maior risco de desenvolver acidose metabólica e que a adição de insulino-terapia serve para controlar os valores de glicemia caso se desregulassem (apenas administrada em SOS).

De acordo com o RCM, a acidose láctica apresenta uma incidência de <1/10 000 (reação adversa muito rara), contudo adverte para o facto de ser um efeito grave que surge devido ao agravamento da função renal, da doença cardiorrespiratória ou de sepsia (tudo possíveis situações que podem surgir durante o internamento). A Metformina é maioritariamente eliminada por via renal, no qual qualquer alteração na função renal comprometerá a sua eliminação originando acumulação desta na corrente sanguínea [65]. O aumento da concentração de Metformina provocará o aumento dos níveis de lactato no sangue. O mecanismo pelo qual a Metformina aumenta os níveis de lactato, que consequentemente causará acidose metabólica, é por inibição da respiração mitocondrial, mais concretamente o complexo 1 da cadeia respiratória mitocondrial. Tanto conduzirá ao aumento da produção de lactato como à diminuição do metabolismo deste [66].

De acordo com as recomendações e *guidelines*, a Metformina deve ser descontinuada em doentes hospitalizados com insuficiência cardíaca congestiva descompensada, insuficiência renal, hipoperfusão ou doença pulmonar crónica ou em doentes com risco de desenvolver insuficiência renal, estado hemodinâmico instável ou com necessidade de estudos de imagem com corante de radiocontraste (diminui a sensibilidade do exame) [67,68,69].

Apesar de existir a possibilidade de acidose metabólica, a Metformina apresenta benefícios não glicêmicos (ex: cardiovasculares), pode reduzir o risco de níveis de glucose no sangue amplamente flutuantes e, ainda não causa hipoglicemia. De uma forma geral, o CHUC aplica o protocolo de suspensão de Metformina, contudo os riscos e benefícios da utilização desta terapêutica antidiabética em meio hospitalar não são totalmente claros e não estão a par com as provas atuais. Por exemplo, não existe qualquer caso reportado de acidose metabólica fatal ou não fatal induzida pelo uso de Metformina. Pelos benefícios terapêuticos que apresenta será vantajoso a sua utilização em doentes estáveis ou redução da dose em doentes com compromisso renal moderado (taxa de filtração glomerular estimada é de 30-45 mL por minuto por 1.73 m<sup>2</sup>). Existem ainda outros fatores tais como, desidratação, insuficiência cardíaca grave, insuficiência renal, deficiência hepática grave com maior predisposição de desenvolvimento de acidose metabólica quando comparado com o uso de Metformina. Talvez os benefícios desta terapêutica antidiabética superem os riscos raros que apresenta [70].

Diversos estudos epidemiológicos demonstram que o controlo glicémico em meio hospitalar é inadequado (valores acima de 180 mg/dL sendo que, os valores de referência situam-se entre 60-109 mg/dL) [71]. São vários os fatores que podem causar hiperglicemia em doentes internados mas maioritariamente advém da deficiência de insulina causada pelo *stress* metabólico da doença aguda. Esta situação despoletará stress oxidativo, disfunção do sistema imunitário e da cicatrização de feridas com aumento do risco de infeção. À medida que sobem os níveis de glucose sanguínea maior será o risco de mortalidade e mais prolongada será a hospitalização (resultado de saúde negativo proveniente dos danos associados à hiperglicemia) [70]. No sentido de melhorar os resultados em saúde diminuindo o maior risco de mortalidade, os valores de glucose no sangue têm de estar compreendidos entre 140-180 mg/dL, mas idealmente devem-se aproximar dos valores considerados normais <110 mg/dL [71].

Conclusão: Em resumo, observou-se falhas no controlo glicémico de doentes internados o que muito provavelmente levou a um atraso na alta hospitalar devido aos efeitos deletérios provocados pela hiperglicemia. No futuro devia-se criar protocolos de atuação no controlo glicémico de doentes com DM 2 baseados em dados científicos e existir uma maior colaboração das diversas alas de internamento com a Endocrinologia para melhorar as descompensações metabólicas de doentes internados.

### **Atividade 3.5.** Profilaxia cirúrgica no campo da Dermatologia

Contextualização: Ainda na semana de 18 a 29 de Abril, na unidade de Cuidados Farmacêuticos e Farmácia Clínica utilizando as ferramentas informáticas do CHUC observou-se diversas alterações, adições e interrupções na medicação do doente em contexto do internamento. Esta análise foi realizada com doentes da ala de Dermatologia que foram submetidos a uma intervenção cirúrgica, surgindo particular interesse pela profilaxia antibiótica implementada pelo CHUC. O principal objetivo é perceber em que contexto a profilaxia antibiótica é necessária na cirurgia dermatológica e se está a ser utilizada de forma excessiva ou inadequada.

Desenvolvimento/ Intervenção: O uso de profilaxia antibiótica na área de Dermatologia apresenta falta de dados o que leva a questionar a sua própria implementação. Também se sabe que uma cirurgia à pele limpa sem qualquer contaminação exhibe baixas taxas de infeção no local da cirurgia, de endocardite bacteriana e de infeção da prótese articular. Será que a utilização de antibióticos na cirurgia dermatológica

para prevenir estas possíveis infeções, possui benefícios? Ou será os riscos associados à toma que prevalecerão? A profilaxia antibiótica pode estar relacionada a efeitos adversos, ao aparecimento de agentes patogénicos multirresistentes e a reações anafiláticas, não sendo geralmente recomendada em cirurgia dermatológica [72].

A profilaxia antibiótica só deve ser considerada se existir um risco significativo de infeção pós-operatória e, por sua vez a seleção do antibiótico deve ser dirigida para as bactérias mais suscetíveis de causarem infeção, isto é, recomenda-se um antimicrobiano com um espetro de ação o mais estreito possível para tratar o provável patogéneo. Consoante os diferentes locais anatómicos as bactérias residentes e transitórias variam, o que leva a que a seleção do antibiótico se adapte à flora aí predominante [73, 74]. Na *tabela 5* encontra-se descrito as bactérias mais predominantes de acordo com o local anatómico.

*Tabela 5- Flora microbiana de acordo com o local anatómico. Adaptado de artigo "Prophylactic and Empiric Use of Antibiotics in Dermatologic Surgery: A Review of the Literature and Practical Considerations" [73]*

<b>Localização Anatómica</b>	<b>Flora Residente</b>	<b>Flora Transiente/Patogénica</b>
<b>Pele Glabra</b>	<i>Cocos aeróbios: S. aureus, S. saprophyticus, S. epidermis, Micrococcus...</i>	<i>S. aureus, Strep. pyogenes...</i>
<b>Mucosa Oral e Nasal</b>	<i>S. aureus, Streptococci, Lactobacilli, Bacteroides...</i>	<i>Strep. viridans, Anaeróbios</i>
<b>Áreas Intertriginosas (axilas, períneo...)</b>	<i>Corynebacterium minutissimum, C. lipophilicus, C. xerosis, Brevibacterium epidermis...</i>	<i>S. aureus, E. coli, Enterococcus, Bacteroides, P. aeruginosa, Corynebacterium, Candida**</i>
<b>Glândulas sebáceas e folículos</b>	<i>Propionibacterium acnes, Pr. granulosum, Malassezia furfur*</i>	<i>S. aureus, Streptococcus, Bactérias anaeróbicas, Pseudomonas...</i>

Legenda: \*- fungo; \*\*-levedura

De acordo com *guidelines*, os potenciais cenários onde a aplicação de profilaxia antibiótica é aceitável para prevenir possíveis infeções no pós-operatório são na reconstrução do nariz e orelha, na reconstrução de tecidos quando não é possível fechar a abertura cirúrgica, em pele inflamada ou infetada perto do local da cirurgia, quando estamos perante múltiplos procedimentos simultâneos, em procedimentos abaixo do joelho e na cirurgia da mão [75].

Para além do local anatómico, na seleção do antibiótico é necessário ter em consideração a farmacocinética deste de modo a se obter uma profilaxia eficaz [75]. Na *tabela 6* é possível evidenciar os regimes mais amplamente adotados na profilaxia antibiótica em cirurgia dermatológica.

*Tabela 6- Regimes antibióticos para profilaxia de cirurgia dermatológica. Adaptado do artigo "Antibiotic Prophylaxis in Dermatologic Surgery: Updated Guidelines" [75]*

<b>Locais Não Oraís</b>	<b>Locais de Mucosa Oral e Nasal</b>
Cefalexina/Dicloxacilina - 2 g PO, 30-60 min antes da cirurgia	Amoxicilina- 2 g PO, 30-60 min antes da cirurgia
Alérgico à penicilina: Clindamicina (600 mg PO)/ Azitromicina ou Claritromicina (500 mg PO)- 30-60 min antes da cirurgia	Alérgico à penicilina: Clindamicina (600 mg PO)/ Cefalexina (2 g PO)/ Azitromicina ou Claritromicina (500 mg PO)- 30-60 min antes da cirurgia

No CHUC, o antibiótico mais amplamente prescrito para profilaxia de cirurgia dermatológica é a Cefazolina (1 g IV, 30-60 min antes da cirurgia). Esta cefalosporina para além de ser relativamente barata apresenta espectro de ação contra *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Strep.* grupo A- $\beta$ -hemolíticos, *Strep.pneumoniae* *E. coli* ... (microorganismos comuns da flora residente e transitória da pele, como se pode observar pela *tabela 5*). Por outro lado, consegue atingir concentrações elevadas no plasma e nos tecidos e é excretado na urina sem sofrer metabolização <sup>[76]</sup>. Todas estas características fazem da Cefazolina um bom candidato para a profilaxia cirúrgica. Curiosamente, há discrepâncias com os regimes propostos na *tabela 6*, primeiro este antibiótico não consta da lista de opções e ainda, no hospital universitário a administração é realizada por via intravenosa e não por via oral. Relativamente ao primeiro relaciona-se com os níveis de resistência antimicrobiana já existentes na zona de Coimbra e, quanto à via intravenosa é em termos de logística mais prático dar aos doentes internados.

Conclusão: Em modo de conclusão, e tendo como exemplo um Hospital Universitário na Turquia a profilaxia cirúrgica inadequada de antibióticos é um problema mundial. Neste hospital onde se realizou uma avaliação da profilaxia antibiótica peri-operatória constatou-se que tanto a seleção do antibiótico como a frequência e a duração destes era inadequada o que acarreta talvez mais esforços (custos elevados e duração inapropriada) do que benefícios (diminuição de infeções dos locais cirúrgicos) <sup>[77]</sup>.

## Parte 2. Temas de desenvolvimento

### 1. Montelucaste e Reações Adversas Neuropsiquiátricas

#### 1.1. Contextualização

No início do estágio em farmácia comunitária foi fornecido como objeto de estudo e conhecimento uma publicação da Ordem dos Farmacêuticos (OF), intitulada “Breves Questões Terapêuticas”. A OF disponibiliza informação científica relevante e validada sobre medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos de saúde. O objetivo deste artigo é aumentar a consciencialização dos profissionais de saúde de que o Montelucaste poderá estar associado ao aparecimento de reações neuropsiquiátricas de modo a puderem informar utentes e cuidadores destas possíveis reações adversas [78]. O presente texto serve de tentativa de resposta à questão colocada no artigo “O Montelucaste pode estar associado a reações adversas neuropsiquiátricas?”.

#### 1.2. Montelucaste e Fisiopatologia da Asma

O Montelucaste é uma antagonista dos leucotrienos e apresenta indicação no tratamento como terapêutica adjuvante de doentes com asma persistente ligeira a moderada cujo controlo clínico com corticosteróides inalatórios e agonistas  $\beta$ -2 de atuação rápida são inadequados. Também, é utilizado no alívio sintomático da rinite alérgica sazonal e na profilaxia da asma derivada de broncoconstrição induzida pelo exercício [79].

A asma é uma inflamação crónica das vias aéreas e define-se com o aparecimento de sintomas respiratórios, que variam de intensidade e ao longo do tempo, como falta de ar, sibilos, aperto no peito e tosse. A indução da inflamação crónica das vias aéreas ocorre através de estímulos inespecíficos como, exercício, alérgenos, ar frio, infeções, fumo de tabaco, hormonas, mutações genéticas, obesidade e eosinofilia sistémica que vão desencadear uma hiperresponsividade brônquica com ativação do sistema imune inato e adaptativo. Portanto, a inflamação crónica das paredes das vias aéreas caracteriza-se pela infiltração e ativação de células imunes como células dendríticas, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, células linfóides inatas e mastócitos. A interação destas com células estruturais vizinhas, como as células epiteliais promoverão edema, hipersecreção/obstrução de muco e remodelação das vias aéreas. Então, esta conduzirá a alterações estruturais permanentes como hiperplasia do músculo liso das vias aéreas, deposição subepitelial de colagénio, etc [80,81]. O tratamento terapêutico da asma consiste na combinação de terapia de manutenção de longo prazo (reduzem a inflamação, controlam sintomas e diminuem o risco futuro de agudizações) e de terapia de curto prazo (alívio de sintomas agudos de asma, broncodilatadores). Os antagonistas dos leucotrienos são medicamentos de manutenção e, geralmente são prescritos como terapêutica adjuvante de corticosteróides inalatórios [82].

#### 1.3. Leucotrienos: Papel na Patogénese da Asma

Os cisteínil-leucotrienos ( $LTC_4$ ,  $LTD_4$ ,  $LTE_4$ ) são produtos provenientes da cascata do ácido araquidónico pela via da 5-lipoxigenase. Como mediadores lipídicos pró-inflamatórios contribuem para a patogénese da asma sendo libertados por várias células, incluindo os mastócitos e os eosinófilos. Estes mediadores pró-asmáticos vão ligar-se a recetores dos cisteínil-leucotrienos (CysLTR). Os CysLTR são classificados como CysLTR do tipo 1 ou do tipo 2 e existem no músculo liso brônquico. Os efeitos mediados pelos cisteínil-leucotrienos, que se encontram demonstrados na *Figura 2*, incluem

broncoconstrição, regulação positiva da expressão de moléculas de adesão endotelial, quimiotaxia de eosinófilos reduzindo também a sua apoptose. Por sua vez, provocam maior permeabilidade vascular que exacerba o edema da mucosa, aumenta a produção e secreção de muco e diminui o transporte mucociliar. Além disso, são um dos responsáveis pela remodelação das vias respiratórias ao aumentar a proliferação de células musculares lisas e a deposição de colagénio resultando num declínio progressivo da função pulmonar [79,83,84].

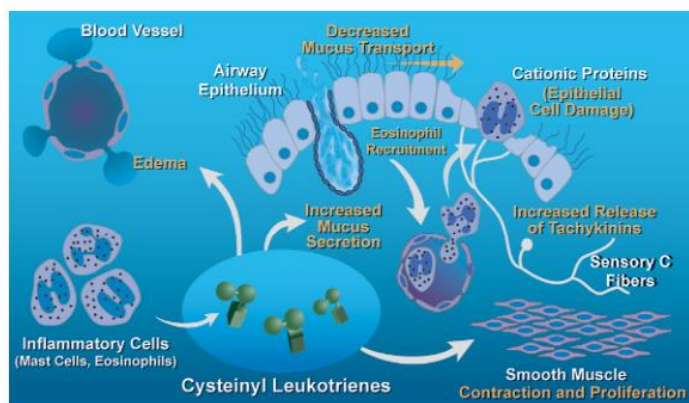


Figura 2- Potenciais targets e efeitos dos leucotrienos cisteínicos relevantes para a fisiopatologia da asma. Adaptado do artigo "Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy" [84]

#### 1.4. Mecanismo de Ação do Montelukaste

O Montelukaste como referido anteriormente é um antagonista altamente seletivo dos recetores dos cisteínil-leucotrienos do tipo 1, competindo pelo local ativo com os leucotrienos LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>. A ligação do Montelukaste impede a interação do recetor com os leucotrienos, principalmente do LTD<sub>4</sub>, inibindo os efeitos fisiológicos destes. A Figura 3 revela a interação entre o Montelukaste e o CysLT<sub>1</sub>R que bloqueia o acesso ao local ativo para os cisteínil-leucotrienos, que são incapazes de desencadear a inflamação [85,86].

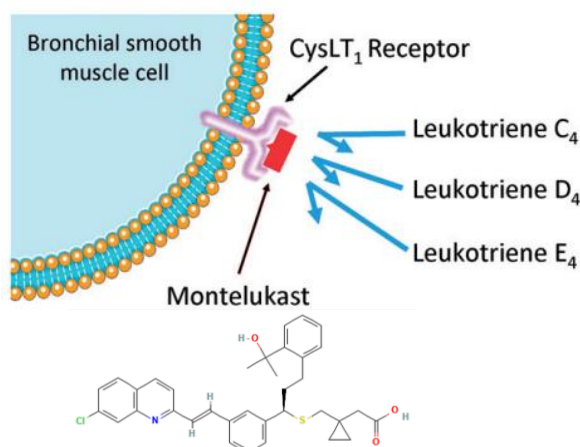


Figura 3- Interação de Montelukaste com CysLTR. Adaptado do artigo "Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecularpharmaceutics to technological formulations" [85,87]

## 1.5. Formulações de Montelukaste Disponíveis no Mercado

O Montelukaste é um medicamento administrado por via oral e encontra-se disponível em comprimido revestido por película, comprimido para mastigar ou grânulos orais. Devido às propriedades físico-químicas do Montelukaste, tanto a forma neutra como a forma em sal de sódio, são sensíveis à luz, temperatura, humidade e oxidação o que faz com que justifique a não existência de formulações líquidas. As dosagens disponíveis são de 4, 5 e 10 mg, sendo as inferiores para lactentes/crianças (a partir de 6 meses) e as de 10 mg para adolescentes/adultos (a partir dos 15 anos) <sup>[85,86]</sup>. Para descobrir a dose mais eficaz de Montelukaste efetuou-se estudos de variação de dose. Num dos ensaios duplamente-cego e randomizado, comparou-se 10, 100 e 200 mg uma vez ao dia ao deitar e 10 e 50 mg duas vezes ao dia com placebo. Os 307 asmáticos moderados a severos após um período de placebo durante 3 semanas de modo a atingir um certo nível de sintomas foram sujeitos a tratamento ativo nas 6 semanas seguintes com diversas doses de Montelukaste. Conclui-se que não existia uma relação dose-resposta entre as doses estudadas. Porém, a dose de 10 mg apresentou melhorias significativas nos parâmetros de monitorização, isto é, houve melhoria no VEF1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo- indicador do grau de obstrução das vias aéreas), redução no número de despertares noturnos devido a sintomas de asma e diminuição do uso de  $\beta$ -2-agonistas de curta duração para alívio rápido de sintomas. Outro estudo com a finalidade de descobrir qual a dose mais baixa e eficaz de Montelukaste, confrontou 2, 10 e 50 mg uma vez ao dia à noite com placebo. Com traços semelhantes do estudo anterior, contudo os indivíduos apenas tiveram 3 semanas de tratamento. Verificou-se melhorias nos parâmetros VEF1, uso de  $\beta$ -2-agonistas de curta duração e nos despertares noturnos devido a sintomas de asma com todas as doses, todavia a dose de 2 mg foi menos eficaz que as doses de 10 e de 50 mg, que não diferiram em termos de resultados. Pelos resultados do estudo depreendeu-se que a dose eficaz mais baixa era a de 10 mg <sup>[88]</sup>.

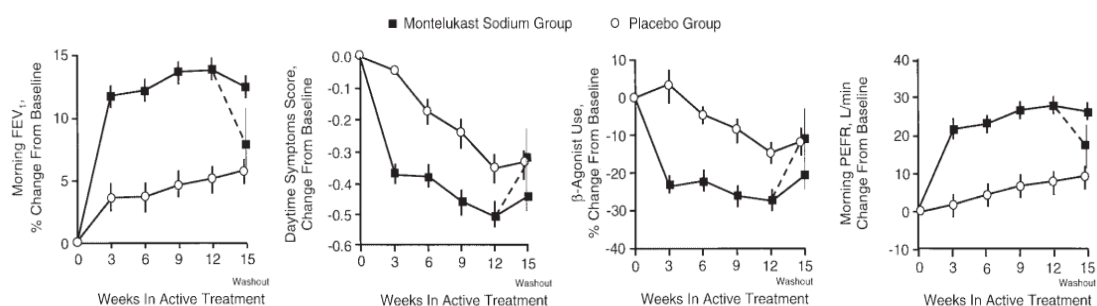
## 1.6. Farmacocinética

Em termos de farmacocinética, o Montelukaste é rapidamente absorvido após administração oral. A sua biodisponibilidade é relativamente baixa cerca de 61-73% devido a perda na absorção gastroentérica e ao metabolismo de primeira passagem. Para um comprimido revestido de 10 mg, a concentração plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) é atingida em 3 horas (T<sub>máx</sub>) após administração em adultos e em jejum. Já, num comprimido para mastigar de 5 mg administrado nas mesmas condições, a C<sub>máx</sub> é atingida em 2 horas. Quanto à sua distribuição, o Montelukaste tem a capacidade de ligar-se a 99% das proteínas plasmáticas, apresentando um volume de distribuição de 8 a 11L. Também, demonstrou através de estudos em ratos uma distribuição mínima para a barreira hematoencefálica. O Montelukaste é extensamente metabolizado por oxidação no fígado pelo sistema enzimático do citocromo P450, tendo maior contribuição neste processo a CYP2C8. A sua eliminação e dos seus metabolitos faz-se exclusivamente pela via biliar. Portanto, é um fármaco rapidamente absorvido atingindo rapidamente as concentrações plasmáticas máximas, no entanto, a sua permanência na corrente sanguínea é curta e a eliminação é rápida ( $t_{1/2}$ = 2,7-5,5h) <sup>[79,85,86]</sup>.

## 1.7. Farmacodinâmica e Eficácia Clínica

No que diz respeito às propriedades farmacodinâmicas e eficácia clínica realizou-se vários estudos e ensaios clínicos de modo a determinar os efeitos fisiológicos tanto os desejados como os indesejados (perfil de segurança e de tolerabilidade). O ensaio clínico de *De Lepeleire et al* evidenciou a ação

antagonista do Montelukaste. Neste estudo duplo-cego, randomizado, cruzado e controlado por placebo fez-se uma prova de inalação de LTD<sub>4</sub> a doentes asmáticos depois de tomar este fármaco. Em todos os momentos se observou uma atenuação da broncoconstrição induzida pelo leucotrieno evidenciando uma ação potente de antagonismo do Montelukaste. Outro estudo fundamental de demonstração da eficácia do Montelukaste foi a análise dos resultados em doentes asmáticos persistentes de uma toma diária noturna de 10 mg. Num ensaio multicêntrico de 12 semanas, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, ocorreu a separação em dois grupos diferentes, um recebia o fármaco e o outro o placebo. Após o período de tratamento ativo, um subgrupo de doentes a receber Montelukaste alterou para o placebo durante o período de três semanas. Relativamente aos resultados, efeitos máximos foram observados para o Montelukaste dentro de 1 dia de tratamento. Este melhorou a obstrução das vias aéreas (maior VEF1 e PFER- taxa do pico de fluxo expiratório matinal e noturno) e os desfechos relatados pelos doentes (sintomas diurnos de asma, uso de  $\beta$ -2-agonistas, despertares noturnos), tal como é possível verificar pela *Figura 4*. Também se concluí que fármaco é bem tolerado e que uma descontinuação da toma não produziu exacerbação da asma (efeito *rebound*). De modo, a estudar a eficácia do Montelukaste a longo prazo fez-se uma extensão de 9 meses do estudo anterior. Um total de 373 doentes foram aleatoriamente selecionados a receber ou Montelukaste (10 mg/dia) ou Beclometasona (400  $\mu$ g/dia: corticosteróide inalatório- terapia *standart* de tratamento de asma). O Montelukaste conseguiu apresentar resultados semelhantes a este corticosteróide ao longo do estudo tanto no VEF1 (11% vs 16% de melhoria, respetivamente) como no uso diário de  $\beta$ -2-agonistas (36% vs 37% de melhoria, na mesma ordem) [79,88].



*Figura 4- Resultados do ensaio clínico sobre o efeito de Montelukaste e do placebo. Adaptado do artigo “Montelukast: data from clinical trials in the management of asthma” [88] Nota:FEV=VEF1*

Um marcador de inflamação das vias aéreas é a elevação de eosinófilos tanto na expetoração como no sangue periférico, algo que é demonstrado num estudo realizado a 40 adultos com asma. A toma de 10 mg de Montelukaste durante 4 semanas revelou uma diminuição significativa de eosinófilos na expetoração quando comparado com o placebo, que por outro lado foi acompanhado de diminuição da concentração plasmática de eosinófilos no sangue periférico e melhoria geral do quadro clínico sintomático [88].

Por fim, também se concretizou estudos em crianças asmáticas com 5 mg de Montelukaste para examinar a sua eficácia. Num ensaio duplo-cego, randomizado e controlado com placebo analisou-se durante um período de 8 semanas, os efeitos da toma de Montelukaste ou placebo à hora de deitar em crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 14 anos. O Montelukaste teve um rápido início de ação e apresentou resultados semelhantes aos estudos efetuados em adultos, ou seja, demonstrou uma melhoria no VEF1, diminuição do uso de  $\beta$ -2-agonistas e redução de despertares noturnos devido a sintomas de asma.

Igualmente, a administração deste fármaco causou uma diminuição significativa na concentração de eosinófilos no sangue periférico. A toma única de Montelukaste ou concomitantemente com corticosteróides inalatórios não teve influência nos efeitos do tratamento deste fármaco <sup>[88]</sup>.

Geralmente, os corticosteróides inalatórios são o tratamento *standart* para a asma, no entanto há preocupações com possíveis efeitos secundários a longo prazo principalmente em crianças (ligeiro atraso no crescimento). O que leva a que o Montelukaste seja utilizado como primeira escolha na monoterapia, apesar de existirem diversos estudos de que os antagonistas dos recetores dos leucotrienos são menos eficazes que os corticosteróides sobre os sintomas, função pulmonar e presença de eosinófilos na expetoração. Contudo, dados mais recentes de um estudo com 564 doentes com asma leve bem controlada com corticosteróides inalatórios de baixa dose revelou que a troca para Montelukaste também permitiu um bom controlo da asma em mais de 75% dos doentes após 6 semanas. Adicionalmente, verificou-se um aumento da adesão à terapêutica. Este facto, acrescentado com os possíveis efeitos secundários dos corticosteróides inalatórios originou uma alteração das diretrizes, no qual em vez do Montelukaste ser utilizado como segunda escolha na monoterapia da asma leve é utilizado como primeira em crianças <sup>[84]</sup>.

### **1.8. Efeitos Secundários**

O perfil de segurança do Montelukaste foi avaliado em vários estudos de longo prazo em grupos de doentes tanto adultos como pediátricos, não tendo sido relatados efeitos colaterais significativos ou consideráveis. Os eventos adversos mais frequentemente descritos (infecção do trato respiratório superior, dor de cabeça, asma, faringite, dor abdominal, gripe, tosse, febre) nos ensaios ocorreram em taxas semelhantes para o grupo a receber Montelukaste e para o grupo do placebo. Tem sido associado à toma de Montelukaste a ocorrência da Síndrome de Churg-Strauss (ou granulomatose eosinofílica com poliangite que é uma vasculite necrosante sistémica de vasos sanguíneos). Porém, a relação causal não se encontra totalmente definida existindo suspeitas de que pode surgir devido à redução da toma de corticosteróides inalatórios e orais após a adição de Montelukaste, isto é, ocorre como que uma exacerbação da asma <sup>[84,88,89]</sup>.

### **1.9. Reações Adversas Neuropsiquiátricas**

Em 2008, o FDA (*Food and Drug Administration*) emite um aviso da possibilidade de associação da toma do Montelukaste com suicídio. Também em 2020, esta agência reguladora emite um aviso da hipótese de este estar associado a efeitos colaterais a nível de saúde mental (ansiedade, distúrbios do sono, depressão). Estas suspeitas de reações adversas neuropsiquiátricas surgiram da publicação de vários estudos que analisaram casos reportados e bancos de dados de sistemas de notificação de efeitos adversos (farmacovigilância) <sup>[83]</sup>. Por sua vez, na Europa também surge notificações de alerta para consciencialização de profissionais de saúde destas possíveis reações adversas após a toma do fármaco em questão. Numa publicação da MHRA do Reino Unido, (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) que relata atualizações sobre a segurança de medicamentos vem enfatizado esta relação e a necessidade de consideração por parte de profissionais de saúde dos benefícios e riscos da continuação de tratamento se ocorrerem. No Reino Unido entre 2014 e 2018 foi notificado 219 suspeitas de reações adversas neuropsiquiátricas em 14 milhões de prescrições de Montelukaste. Como o início de comercialização deste medicamento ocorreu no Reino Unido, teve-se um total de 639 notificações de reações adversas neuropsiquiátricas, no qual as mais frequentemente relatadas em todas as faixas etárias foram pesadelos/terror noturno, depressão, insónia, agressão, ansiedade e mudanças no comportamento. Na

população pediátrica ocorreu descrições mais frequentes de pesadelos/terror noturno, agressão e comportamento anormal. Numa revisão da União Europeia para além destes eventos adversos, observou-se relatos muito raros de deficiência da fala (disfemia) e de sintomas obsessivo-compulsivos<sup>[90]</sup>. Na *tabela 7* encontra-se detalhado, com base no RCM as reações adversas neuropsiquiátricas e a sua frequência.

*Tabela 7- Reações adversas neuropsiquiátricas e a frequência aquando da administração de Montelukaste<sup>[79]</sup>*

Sistemas de Órgãos	Reações Adversas	Frequência
Perturbações do foro psiquiátrico	Terror noturno (pesadelos, insónia, sonambulismo) Ansiedade Comportamento anormal/ mudanças no comportamento (agitação, agressividade/ hostilidade, hiperatividade psicomotora que inclui irritabilidade, inquietude) Depressão	Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )
	Comportamento anormal/ mudanças no comportamento (atenção alterada, memória diminuída, movimentos musculares involuntários como tremores)	Raros ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )
	Alucinações Desorientação Ideação e comportamento suicidas Sintomas obsessivo-compulsivos Disfemia	Muito raros ( $< 1/10.000$ )

Por outro lado, para além da inclusão no RCM destas reações adversas, as agências reguladoras determinaram a colocação adicional nas advertências de um aviso de alerta do possível aparecimento destes sintomas neuropsiquiátricos, já que, consideraram existir falta de elucidação por parte dos profissionais de saúde, utentes e cuidadores<sup>[78]</sup>. Esse texto é o seguinte “Foram notificados acontecimentos neuropsiquiátricos em adultos, adolescentes, e crianças a tomar Singulair. Os doentes e médicos devem estar alerta para acontecimentos neuropsiquiátricos. Os doentes e/ou cuidadores devem ser informados para notificar o seu médico em caso de ocorrência destas alterações. Os prescritores devem avaliar cuidadosamente os riscos e benefícios de manter o tratamento com Singulair em caso de ocorrência destes acontecimentos.” (transcrito do RCM do Singulair®- medicamento de marca do Montelukaste)<sup>[79]</sup>.

Contudo, a associação entre o Montelukaste e reações adversas neuropsiquiátricas apresenta uma base de evidências mista e inconclusiva. Por um lado, ensaios clínicos controlados revelam efeitos adversos leves e infrequentes levando a querer que o fármaco é seguro e bem tolerado e por outro, estudos pós-comercialização divulgam evidências contraditórias com o aparecimento de sintomas neuropsiquiátricos. Alguns desses estudos divulgam o desaparecimento dos sintomas do foro psiquiátrico após a interrupção da toma e o seu retorno aquando da reiniciação do tratamento. Também, existem várias limitações metodológicas, por exemplo nos estudos observacionais que são dos mais adequados para analisar reações adversas. Sendo elas, elevado viés de confundimento, comorbilidades da asma e uso concomitante de outros medicamentos. O objetivo do estudo coorte de *Paljarvi T. et al* foi investigar a incidência durante 1 ano de eventos neuropsiquiátricos após uma primeira exposição ao Montelukaste. A seleção das populações em estudo realizou-se através de uma plataforma com registos de saúde eletrónicos (TriNetX) entre 2015 e 2019, e segregou-se doentes com diagnóstico de asma ou rinite alérgica com idades compreendidas entre

os 15 e os 64 anos e com pelo menos 1 prescrição dispensada de Montelukaste. Não se considerou indivíduos diagnosticados com outra doença pulmonar obstrutiva crónica, apneia obstrutiva do sono, neoplasias e grávidas. Definiu-se 2 populações distintas, indivíduos com asma e indivíduos com rinite alérgica para serem acompanhados 12 meses após a primeira prescrição de Montelukaste para diagnósticos neuropsiquiátricos. Por sua vez, os indivíduos no grupo de controlo foram selecionados por não terem dispensa de Montelukaste nos 6 meses anteriores ao período do estudo e no *follow-up*, separando-os de acordo com covariáveis em dois grupos <sup>[91]</sup>. Na *tabela 8* é possível verificar os resultados obtidos no estudo, nomeadamente a incidência de ocorrer as reações adversas e o *odds ratio* (OR).

*Tabela 8- Resultados do estudo de coorte de Paljarvi T. et al. Adaptado do artigo “Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation” <sup>[91]</sup>*

	Reações Adversas	Expostos			Não Expostos			Odds Ratio (OR)
		População de indivíduos em risco	Novos casos	Incidência (por 1000 indivíduos)	População de indivíduos em risco	Novos casos	Incidência (por 1000 indivíduos)	
Indivíduos com asma (total: 36 245)	Distúrbios no sono	32 677	817	25	32 814	729	22	1,13
	Transtornos psicóticos	35 767	79	2	35 739	74	2	1,07
	Ansiedade ou desordens relacionadas	27 056	1732	64	27 088	1555	57	1,21
	Comportamento e transtorno obsessivo-compulsivo	35 975	65	2	95 955	56	1	1,15
	Prescrição de psicotrópicos	21 460	1826	85	22 126	1698	77	1,12
Indivíduos com rinite alérgica (total de 41 228)	Distúrbios no sono	36 8477	1131	31	36 987	1033	28	1,10
	Transtornos psicóticos	40 930	52	1	40 912	68	2	1,02
	Ansiedade ou desordens relacionadas	31 507	2205	70	31 610	1996	63	1,12
	Comportamento e transtorno obsessivo-compulsivo	40927	57	1	40 915	54	1	1,06
	Prescrição de psicotrópicos	25 274	3151	125	25 619	2969	116	1,08

Nota: Distúrbios no sono inclui insónias, hipersonia (sonolência excessiva), transtornos de sono relacionados ao ritmo circadiano, parassonia (movimentos anormais durante o sono), distúrbios de movimento entre outras desordens de sono não definidas; Transtornos psicóticos como transtornos do humor, doença bipolar/ episódios maníacos e depressão severa. Ansiedade ou desordens relacionadas

que podem abranger transtornos fóbico-ansiosos, ansiedade generalizada e outras ansiedades. Psicotrópicos consiste em sedativos/hipnóticos, antidepressivos, antipsicóticos e medicação para dormir (doxepina, zolpidem, melatonina, trazodona...)

*Odds Ratio* (OR) é uma razão de probabilidades e quanto mais elevado for, maior é a associação.

Analisando os resultados, conclui-se que há uma maior incidência de distúrbios de sono (insónias), de ansiedade ou desordens relacionadas (ansiedade generalizada) e da prescrição de psicotrópicos (antidepressivos) nos expostos do que nos não expostos ao Montelukaste. Ou seja, maior é a probabilidade de ocorrer um evento neuropsiquiátrico dentro de um ano em indivíduos expostos a Montelukaste em comparação com os não expostos. Os transtornos psicóticos e o comportamento obsessivo-compulsivo não apresentaram associações com grande relevância estatística. Também, se observou uma associação da toma de Montelukaste e prescrições de antidepressivos em doentes com asma e rinite alérgica. Contudo, a interpretação não é tão clara, pois estando perante um estudo observacional não se pode tirar conclusões sobre a causalidade e não se tem informações adicionais dos diagnósticos, para o qual se necessitava de antidepressivos, não se podendo estabelecer a razão da sua prescrição <sup>[91]</sup>.

Num estudo de *Glockler-Lauf S. et al* examinou-se a associação de Montelukaste com eventos neuropsiquiátricos em crianças com idades compreendidas entre os 5 e os 18 anos. Neste estudo caso-controlo selecionou-se a população entre 2004 e 2016 através de diversas bases de dados. As crianças tinham de estar diagnosticadas com asma e com prescrição de terapêutica de manutenção com Montelukaste. Definiram os casos como aqueles que apresentaram um evento psiquiátrico durante este período. A cada caso correspondia no máximo 4 controlos. Foram identificadas 898 crianças que durante o período do estudo tiveram um evento neuropsiquiátrico, sendo mais frequente ansiedade (48,6%) e distúrbio do sono (26,1%). Conclui-se que a exposição ao Montelukaste originou um aumento de 2 vezes a probabilidade de ter um efeito neuropsiquiátrico <sup>[82]</sup>.

Relativamente à possível associação entre a exposição ao Montelukaste e o suicídio, os autores *Philip G. et al* analisaram os ensaios clínicos realizados pela *Merck* procurando efeitos relacionados com o suicídio. Neste relatório concluíram que em 116 ensaios clínicos controlados, reações adversas relacionadas com suicídio foram raras em mais de 20 000 adultos, adolescentes e crianças que tomaram o Montelukaste e que o número de efeitos foi semelhante tanto no grupo do fármaco como no grupo de placebo. Também, identificaram em 41 estudos, apenas a presença de um doente com ideação suicida. Concluindo, estas reações adversas são muito raras, não existindo nos ensaios clínicos casos de suicídio consumado ou aumento da tendência suicida com a administração do Montelukaste. Então, se aparentemente não parece existir relação causal entre o suicídio e a exposição ao Montelukaste como é que surge como alerta pelo FDA e outras agências reguladoras? Estas hipóteses aparecem através da avaliação da segurança do medicamento por vigilância pós-comercialização <sup>[92]</sup>. Foi o que aconteceu em 2007, no qual o suicídio de um adolescente foi associado à toma de Montelukaste que gerou um alvoroço nos *media*. O FDA emitiu um aviso deste potencial efeito colateral e iniciou uma revisão da literatura à procura de dados que justificassem esta relação causal. Uma consequência grave da rotulagem de um fármaco com um potencial efeito adverso grave sem corroboração de dados científicos pode provocar uma diminuição significativa do seu uso clínico <sup>[93]</sup>. Contudo, é de notar que a notificação de reações adversas por profissionais de saúde e utentes pode ter informações incompletas, não havendo um grupo de controlo para comparar os dados e não se considerando o quadro global de saúde do doente. Consequentemente, os dados de pós-

comercialização limitam as conclusões não permitindo estabelecer ou excluir uma relação causal entre o evento e a exposição do medicamento [92,93]. Outra questão pertinente é que não existe plausibilidade biológica para esta relação, ou seja, estudos em ratos demonstram uma distribuição mínima do fármaco através da barreira hematoencefálica e que a inibição da enzima da 5- lipoxigenase (redução da síntese de leucotrienos) parece até reduzir o comportamento relacionado à ansiedade [92].

Apesar de meta-análises e outros estudos de ensaios clínicos randomizados controlados não encontrarem associação entre a exposição do Montelukaste e os efeitos neuropsiquiátricos, posteriores análises divulgaram relevância estatística e uma maior propensão, de doentes asmáticos ou com rinite alérgica sazonal expostos ao fármaco, de terem desfechos neuropsiquiátricos. Porém, os ensaios clínicos focam-se na eficácia específica do medicamento o que leva a que o seu poder na avaliação de efeitos adversos de baixa incidência seja menor. Muitas das vezes, eles podem até ser subnotificados ou negligenciados pois, não há procura ativa por este tipo de sintomas ou por se necessitar de uma amostra maior para revelar a sua frequência mesmo que rara. Embora, a manifestação de desfechos neuropsiquiátricos em doentes com prescrição de Montelukaste seja reduzida em termos absolutos em ensaios clínicos, a sua utilização mundial conduzirá a que este pequeno risco seja relevante a nível populacional [91,93].

Quanto à disfemia (gaguez) não se encontrou qualquer estudo, apenas se sabe pela EMA que existe relato de alguns casos. A maioria dos casos envolve a população pediátrica, particularmente crianças com menos de 5 anos. Também, revela que o início deste efeito adverso foi curto, isto é, surge 8 a 13 dias após a primeira exposição ao Montelukaste. E, mais de metade dos casos descreve o desaparecimento dos sintomas após a descontinuação do medicamento e seu reaparecimento quando o Montelukaste é readministrado. Com base nestes dados a disfemia e outros distúrbios da fala podem estar associados à toma de Montelukaste [94].

### **1.10. Possíveis Mecanismos Toxicológicos do Montelukaste**

O artigo de *Umetsu R. et al* pretende elucidar os mecanismos toxicológicos subjacentes aos efeitos neuropsiquiátricos associados ao Montelukaste. Os mecanismos farmacológicos responsáveis por causarem alterações neuropsiquiátricas ainda não se encontram esclarecidos. Como a maioria dos fármacos atua por interação com várias proteínas que são codificadas por diferentes genes, utilizou-se uma análise de interação fármaco-gene para tentar perceber a toxicidade do Montelukaste. A pesquisa em diversas bases de dados públicas originou a recuperação de 26 genes que interagem diretamente com o Montelukaste e posteriormente genes que interatuam direta ou indiretamente com os demais foram também integrados na rede, existindo um total de 1 144 genes humanos que interagem com ele. De seguida, organizou-se estes genes em 14 *clusters*/grupos de acordo com a sua semelhança a nível funcional e realizou-se uma análise de enriquecimento de conjuntos de genes. Alguns deles que interagem com o Montelukaste foram altamente enriquecidos (HCRT, HTR2A e KALRN) e estão associados a doenças como transtornos de humor e transtornos depressivos *major*. O HCRT (precursor neuropeptídeo hipocretina) codifica um precursor neuropeptídeo hipotalâmico (hipocretina) que dá origem a dois neuropeptídeos maduros (orexina A e B), que por sua vez vão interagir com o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal que regula a resposta ao stress, o sono, o equilíbrio energético, que são funções usualmente afetadas na depressão. Já, o HTR2A (gene do Receptor 5-hidroxitriptamina 2A) codifica recetores 5-HT2A (recetor de serotonina) que estão interligados

a doenças como transtorno depressivo *major*, esquizofrenia e tendências suicidas. Por fim, o gene KALRN (cinase *RhoGEF* de *Kalirin*) codifica proteínas associadas a doenças como esquizofrenia, déficit de atenção em adultos/ transtorno de hiperatividade... Estes achados insinuam um maior risco de eventos do foro psiquiátrico associados à toma de Montelukaste. Este estudo é um passo na direção correta para tentar perceber potenciais mecanismos de toxicidade neuropsiquiátrica do Montelukaste. Contudo, é um estudo sem evidências concretas, ou seja, não apresentam validação com modelos experimentais e nem todos os genes selecionados são alvos farmacológicos diretos, existindo a possibilidade de interação indireta (caso dos genes enriquecidos que não são alvos diretos do Montelukaste). Para ultrapassar estas condicionantes seria necessário confirmação experimental da associação entre o Montelukaste e os genes enriquecidos <sup>[95]</sup>.

### **1.11. Conclusão**

O Montelukaste pode estar associado a reações adversas neuropsiquiátricas? A resposta a esta questão não é linear, pois existem dados contraditórios entre notificações de reações adversas, ensaios clínicos randomizados, estudos caso-controlo e coorte. No futuro, as pesquisas/estudos epidemiológicos devem tentar avaliar a associação e quantificar o risco de toda a população de possíveis reações adversas neuropsiquiátricas associadas ao Montelukaste, isto é, a escolha de amostras representativas será crucial para obter com maior exatidão e precisão a incidência de eventos adversos pouco frequentes ou raros. Por outro lado, outra direção importante no futuro será tentar perceber a fisiopatologia dos desfechos neuropsiquiátricos induzidos pelo Montelukaste. Embora existam informações contrastantes desta associação, várias agências reguladoras emitiram avisos e alertas para consciencializar profissionais de saúde, doentes e cuidadores. É da responsabilidade de médicos prescritores e outros profissionais de saúde discutir estes potenciais efeitos colaterais antes de iniciar o tratamento e de monitorizar cuidadosamente sinais e sintomas neuropsiquiátricos. Estas precauções são particularmente essenciais em indivíduos com histórico de saúde mental ou problemas de sono <sup>[82,91,95]</sup>.

## 2. Agonistas dos Recetores do GLP-1

### 2.1. Contextualização

No âmbito de um tema para formação interna da equipa da farmácia foi sugerido abordar os agonistas dos recetores GLP-1 (*Anexo 3*). Para além de ser uma nova classe de fármacos antidiabéticos que surgiu recentemente também se verificou uma grande procura. Um fármaco desta classe é, por exemplo, o Semaglutido (nome comercial: Ozempic®) no qual a procura foi tanta que durante os meses de verão (Junho, Julho e Agosto) não se conseguia adquirir o produto a nenhum armazenista. E, ainda pelo contacto com o detentor da AIM, Novo Nordisk, obteve-se informação de disponibilidade de *stock* reduzida e, posteriormente rutura deste. Pretende-se com o desenvolvimento deste tema aprofundar esta nova classe de antidiabéticos com elevada eficácia no controlo glicémico.

### 2.2. Epidemiologia da Diabetes Mellitus

A Diabetes *Mellitus* é um dos distúrbios metabólicos mais comuns no Mundo. Em Portugal, a prevalência estimada da Diabetes é de 13,6% numa população com idades entre os 20 e os 79 anos, o que corresponde a mais de 1 milhão de portugueses. Através da análise dos dados de 2016, 2017 e 2018 observa-se uma diferença estatística na prevalência desta doença de acordo com o sexo e a faixa etária. Esta é mais comum nos homens e em idades mais avançadas. Só em 2018, a Diabetes foi responsável por 3,8% dos óbitos ocorridos. Dados ainda mais chocantes são que 41,6% (3,2 milhões de pessoas) da população portuguesa de 20 a 70 anos tem Diabetes ou hiperglicemia intermédia <sup>[96]</sup>. Este distúrbio metabólico é um dos grandes desafios de saúde pública que deve ser combatido *à priori* com instrução da população para alterar o seu comportamento, no que diz respeito à alimentação e ao exercício físico (prevenção primária). O objetivo desta intervenção é combater o aparecimento da doença, ao diminuir a probabilidade de pessoas com predisposição, terem Diabetes ou hiperglicemia intermédia no futuro.

### 2.3. Patogénese da DM 2

A DM 2 é uma doença multissistémica causada pela combinação de dois fatores, uma secreção inadequada de insulina pelas células  $\beta$ - pancreáticas e a incapacidade de resposta à insulina de tecidos sensíveis a esta (também designado por resistência à insulina). Para responder à demanda metabólica do organismo, os mecanismos de síntese e libertação de insulina bem como os de resposta dos tecidos têm de ser devidamente regulados de modo a possibilitar a homeostase de glicose. Qualquer defeito que possa existir num destes mecanismos levará ao desequilíbrio metabólico responsável pela patogénese da Diabetes. Portanto, no caso de existir secreção inadequada de insulina pelas células  $\beta$ - pancreáticas haverá incapacidade do organismo de manter os níveis de glicose devido à quantidade reduzida de insulina secretada. Já, a resistência à insulina provoca a diminuição da captação de glicose para os tecidos sensíveis (músculo, fígado e tecido adiposo) e o aumento da produção desta no fígado (gliconeogénese). Consequentemente, este funcionamento inadequado dos circuitos de *feedback* entre a secreção e a ação da insulina levam a níveis anormalmente elevados de glicose no sangue. É a combinação e interação de fatores de risco, nomeadamente genéticos, metabólicos e ambientais que contribuem para a prevalência da Diabetes. Os principais fatores de risco são obesidade, fatores de estilo de vida (baixa atividade física, dieta desequilibrada), predisposições genéticas (etnia, historial familiar), etc. Outra condicionante da doença é que a longo prazo origina uma série de complicações em diversos órgãos, como por exemplo, retinopatia,

doença vascular cerebral, doença coronária, nefropatia, neuropatia, doença vascular periférica e pé diabético (ulceração e amputação) [97].

## **2.4. Incretinas e seu Efeito**

As incretinas (GLP-1- peptídeo semelhante ao *glucagon*-1 e GIP- polipeptídeo insulínico dependente de glicose) são hormonas peptídicas intestinais secretadas após a ingestão de nutrientes sendo cruciais na manutenção da homeostase da glicose. São produzidas a nível do epitélio intestinal, nas suas células enteroendócrinas especializadas, o GIP nas células K (parte superior do intestino) e o GLP-1 nas células L (parte inferior do intestino) e são responsáveis pelo efeito incretina. O efeito incretina ocorre quando, na toma de glicose oral há uma maior estimulação da secreção de insulina do que na administração intravenosa, mesmo que se atinjam as mesmas concentrações plasmáticas de glicose. Este efeito deve-se à absorção de nutrientes no intestino que origina a libertação das incretinas, que funcionam como sinais endócrinos nas ilhotas de *Langerhans* no pâncreas estimulando a secreção de insulina e modulando a secreção do *glucagon* (hormona com efeito oposto ao da insulina) [98].

## **2.5. Efeito Incretina na DM 2**

Em indivíduos com DM 2 o efeito incretina encontra-se reduzido ou ausente quando comparados com indivíduos saudáveis. Logo, o mecanismo fisiológico induzido pelas incretinas encontra-se altamente comprometido ou não operacional conduzindo a consequências a nível funcional. A razão da redução deste efeito em indivíduos diabéticos prende-se com o facto de não conseguirem responder adequadamente a estas hormonas, ou seja, não ocorre a secreção de insulina pelo GIP (principal responsável pelo efeito incretina). Também, o GLP-1 apresenta um papel menor na mediação deste efeito. Relativamente, ao GIP e a incapacidade de exercer a sua função, existem várias hipóteses, nomeadamente anormalidades no *feedback* entre o estímulo-secreção de insulina onde pode ocorrer redução no número de recetores de GIP ou de outros componentes desta via de transdução. Pode, ainda estar associado à funcionalidade do próprio pâncreas pela diminuição de células  $\beta$  causando menor capacidade de síntese de insulina. Embora, o GIP não provoque um efeito insulínico desejado em diabéticos, o mesmo não se sucede com o GLP-1. Para além, de insulínico, é glucagonostático, ou seja, modula e suprime a secreção do *glucagon* o que faz com que por si só origine uma redução significativa na glicose plasmática, uma vez que, a hiper-glucagonemia é outra faceta da fisiopatologia da Diabetes. Por outro lado, o GLP-1 também consegue atrasar o esvaziamento gástrico promovendo a saciedade, ações que limitam o ganho de peso e que maximizam a absorção de nutrientes [98,99].

Dado o potencial do GIP de aumentar a secreção de insulina e do GLP-1 para reduzir as concentrações de *glucagon* houve um interesse terapêutico para produção de medicamentos à base de incretinas que permitissem controlo glicémico. Estes foram os agonistas dos recetores do GLP-1 e os inibidores de dipeptidil peptidase-4 (DPP-4- inativação enzimática das incretinas) [98].

## **2.6. Agonistas dos Recetores do GLP-1**

### **2.6.1. Classificação e Estratégias de Formulação**

É em 2007 que surge esta nova classe de antidiabéticos: os agonistas dos recetores GLP-1 (GLP-1 RA) com indícios de elevada eficácia no controlo glicémico. Estes medicamentos são análogos sintéticos ou miméticos do GLP-1, ou seja, ligam-se aos recetores de GLP-1, amplamente expressos em vários tecidos do organismo (células das ilhotas pancreáticas, do rim, pulmão, coração, cérebro e trato gastrointestinal) e

atuam normalizando as concentrações plasmáticas de glicose. Portanto, estes têm vários efeitos, como regulação da secreção de insulina consoante as concentrações sanguíneas de glicose, baixo risco de hipoglicemia e controlo de peso já que, reduz o apetite e a ingestão de alimentos e retarda o esvaziamento gástrico. A longo prazo acredita-se que medeiam outros efeitos nomeadamente a nível do sistema pancreático, ao aumentar a síntese de insulina e a proliferação e sobrevivência das células  $\beta$ . Ao nível do sistema cardiorrenal crê-se que reduz o risco de AVC (acidente vascular cerebral) e melhora os *outcomes* a nível renal. Os agonistas dos recetores GLP-1 vão ter propriedades farmacocinéticas melhoradas e perfis farmacodinâmicos mais estáveis que o GLP-1 endógeno proporcionando efeitos farmacológicos superiores. Atualmente, existem nesta classe farmacoterapêutica 6 moléculas diferentes com características distintas, sobretudo no tamanho e estrutura molecular, na duração de ação, na homologia com GLP-1 endógeno, nas propriedades químicas e fisiológicas e na afinidade para o recetor de GLP-1. As moléculas são o Exenatido, Liraglutido, Lixisenatido, Albiglutido, Dulaglutido e o Semaglutido. Na *tabela 9*, encontram-se destacadas algumas características que distinguem estes fármacos aprovados para o tratamento da DM 2 [100,101,102].

Tabela 9- Algumas características dos agonistas dos recetores GLP-1 disponíveis e aprovados pela EMA para o tratamento de DM 2 [100 - 113]

GLP-1 RA	Estrutura Química	Tamanho Molecular (Daltons)	Seqüência de aa de referência	Outros componentes essenciais	Horário padrão para admin.
<b>ADMINISTRAÇÃO POR INJEÇÃO SUBCUTÂNEA</b>					
<b>Fármacos de curta duração</b>					
<b>Exenatido</b> (Byetta®)	C <sub>184</sub> H <sub>282</sub> N <sub>50</sub> O <sub>60</sub> S	4186,6	Exendina-4 (53% homologia com GLP-1 humano)	Substituição de alan por glic na zona de reconhecimento da DPP-4	BID (2 vezes por dia)
<b>Lixisenatido</b> (Lyxumia®)	C <sub>215</sub> H <sub>347</sub> N <sub>61</sub> O <sub>65</sub> S	4858,5	Exendina-4 (53% homologia com GLP-1 humano)	Cauda de poli-lisinas no terminal C	1 vez por dia
<b>Fármacos de longa duração</b>					
<b>Liraglutido</b> (Victoza® e Saxenda®)	C <sub>172</sub> H <sub>265</sub> N <sub>43</sub> O <sub>51</sub>	3751,2	GLP-1 humano modificado (97% homologia)	Ligação a uma cadeia lateral de ácidos gordos	1 vez por dia
<b>Exenatido</b> (Bydureon®)	C <sub>184</sub> H <sub>282</sub> N <sub>50</sub> O <sub>60</sub> S	4186,6	Exendina-4 (53% homologia com GLP-1 humano)	Incorporação em microesferas de polímeros biodegradáveis	1 vez por semana
<del><b>Albiglutido</b></del> ( <del>Eperzan®</del> )	C <sub>3232</sub> H <sub>5032</sub> N <sub>864</sub> O <sub>979</sub> S <sub>41</sub>	72971,3	GLP-1 humano modificado (97% homologia)	Ligação a albumina	1 vez por semana
<b>Dulaglutido</b> (Trulicity®)	C <sub>2646</sub> H <sub>4044</sub> N <sub>704</sub> O <sub>836</sub> S <sub>18</sub>	59670,6	GLP-1 humano modificado (90% homologia)	Ligação a fragmento de Imunoglobulina (FC)	1 vez por semana
<b>Semaglutido</b> (Ozempic® e Wegovy®)	C <sub>187</sub> H <sub>291</sub> N <sub>45</sub> O <sub>59</sub>	4113,6	GLP-1 humano modificado (94% homologia)	Ligação a uma cadeia lateral de ácidos gordos	1 vez por semana
<b>ADMINISTRAÇÃO ORAL</b>					
<b>Semaglutido</b> (Rybelsus®)	C <sub>187</sub> H <sub>291</sub> N <sub>45</sub> O <sub>59</sub>	4113,6	GLP-1 humano modificado (94% homologia)	Ligação a uma cadeia lateral de ácidos gordos	1 vez por dia

Nota: aa- aminoácidos, alan- alanina, glic- glicina, FC- fragmento cristalizável. O Albiglutido (Eperzan®) encontra-se com uma cruz vermelha, uma vez que, foi retirado do mercado (medicamento não autorizado).

Os GLP-1 RA subdividem-se em dois grupos, os de curta duração e os de longa ou ação contínua. Sabe-se que o GLP-1 endógeno é degradado muito rapidamente pela DPP-4, tendo apenas 2 minutos de semi-vida plasmática. Por isso, na síntese destes análogos foi implementado várias estratégias de modo a torná-los resistentes à degradação enzimática e com tempo de semi-vida maiores. Os de curta duração (Exenatido, 2 vezes por dia e o Lixisenatido, 1 vez por dia) apresentam uma exposição intermitente, permitindo uma ativação curta dos recetores causando maior efeito na redução da glicemia pós-prandial. O Exenatido BID tem somente uma substituição de um aminoácido por outro no local de reconhecimento da enzima DPP-4 o que possibilita maior resistência à degradação enzimática. Por sua vez, o Lixisenatido é uma forma otimizada do fármaco anterior, contendo para além da substituição do aminoácido uma cadeia de lisinas na zona terminal C do peptídeo, continuando ainda a ter um tempo de semi-vida curto. Já, os GLP-1 RA de longa duração (Liraglutido, 1 vez por dia e o Exenatido/ Albiglutido/ Dulaglutido/ Semaglutido, 1 vez por semana) evidenciam diversas estratégias admitindo um efeito contínuo, isto é, para além de diminuir a glicemia pós-prandial também controlam a glicemia em jejum. Tal como o Lixisenatido de curta duração, o Liraglutido tem de ser administrado 1 vez por dia, contudo é classificado como agonista de longa duração devido à presença de uma cadeia lateral de ácidos gordos acoplada ao peptídeo que vai promover a ligação à albumina. Apenas a forma livre é que atua nos recetores e a ligada à albumina servirá de reservatório favorecendo uma ação prolongada. Os administrados a nível semanal revelam formulações que prolongam o tempo de semi-vida. No Exenatido semanal há a incorporação em microesferas de polímeros biodegradáveis e no Albiglutido, Dulaglutido e Semaglutido existe ligação a moléculas grandes nomeadamente a albumina, fragmentos FC (fragmento cristalizável) de imunoglobulina e a cadeia de ácidos gordos livres. Qualquer uma destas estratégias permite uma degradação lenta com semi-vida de aproximadamente 1 semana. Concluindo, quanto maior o tempo de semi-vida do análogo, maior será o intervalo de administração e menores são as flutuações das concentrações plasmáticas do fármaco [100,101,102,113].

Pela análise da *tabela 9*, o Liraglutido, Albiglutido, Dulaglutido e o Semaglutido são análogos da GLP-1 endógena apresentando homologias rondando os 90%. Já, o Exenatido e o Lixisenatido são similares à molécula exendina-4, substância retirada da saliva do monstro-de-gila, que apesar de ter somente 53% de homologia com GLP-1 humano apresenta uma potência idêntica a este. O único problema destes análogos da exendina-4 é a formação de anticorpos devido às maiores diferenças com o GLP-1 endógeno, contudo o seu impacto ainda não está totalmente esclarecido. Esta tabela também demonstra que, estes fármacos são maioritariamente de administração subcutânea, surgindo somente em 2020 uma formulação de Semaglutido para administração oral. É uma molécula com baixa biodisponibilidade aquando da absorção gastro-intestinal, daí ser administrada 1 vez por dia e parece ter os mesmos efeitos que o Semaglutido injetável. Outro dado importante, são as diferenças no tamanho molecular, no qual moléculas maiores (Albiglutido e Dulaglutido) não apresentam ação no controlo do peso por não terem capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica e chegar aos centros hipotalâmicos que regulam o apetite [100,101,102].

O Albiglutido (Eperzan®) desde 2018 é um medicamento sem AIM válido, uma vez que, *GlaxoSmithKline Trading Services Limited* decidiu descontinuar definitivamente a sua comercialização por motivos comerciais [114].

## 2.6.2. Farmacocinética

Na *tabela 10* evidencia-se algumas das propriedades farmacocinéticas dos GLP-1 RA. Resumindo, estes fármacos exibem perfis farmacocinéticos distintos que conjuntamente com outras das suas características (estrutura molecular e dimensão) vão conferir posologia, eficácia, tolerabilidade e efeitos clínicos diferentes entre si. Por exemplo, através do tempo de semi-vida é possível distinguir facilmente os de curta e os de longa duração. Também, apresentam algumas semelhanças farmacocinéticas, ou seja, são maioritariamente degradados pela via de catabolismo de proteínas resultando metabolitos de peptídeos mais pequenos e aminoácidos e são eliminados principalmente pela via renal (filtração glomerular).

Tabela 10- Propriedades farmacocinéticas dos GLP-1 RA <sup>[103-112]</sup>

GLP-1 RA	C <sub>máx</sub>	T <sub>máx</sub>	Biodisponibilidade	Distribuição	Ligação às proteínas	Biotransformação	Eliminação	T 1/2
<b>Exenatido</b> (Byetta®)	211 pg/mL (dose de 10 µg)	2h	NR	28 L	NR	NR	Filtração glomerular Cl= 9 L/h	2,4 h
<b>Lixisenatido</b> (Lyxumia®)	NR	1 a 3,5h	NR	100L	55%	Degradação metabólica a peptídeos mais pequenos e aminoácidos	Filtração glomerular Cl= 35 L/h	3h
<b>Liraglutido</b> (Victoza® e Saxenda®)	9,4 nmol/L (dose de 0,6 mg)  31 nmol/L (dose de 3 mg)	8-12h  11h	55%	11–17L  20–25L	>98%	Metabolização semelhante à das proteínas de grandes dimensões	Sem órgão preferencial (urina e fezes) Cl= 1,2 L/h  Cl= 0,9–1,4 L/h	13h
<b>Exenatido</b> (Bydureon®)	151-265 pg/mL (dose de 2 mg- estado estacionário)	Excede conc. mínima eficaz em 2 semanas com aumento gradual nas 6-7 semanas	NR	28L	NR	Degradação proteolítica	Filtração glomerular Cl= 9 L/h	NR
<b>Albiglutido</b> (Eperzan®)	1,74 µg/mL (dose de 30 mg)	3 a 5 dias	NR	11L	NR	Degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos	Cl= 67 mL/h	5 dias
<b>Dulaglutido</b> (Trulicity®)	114 ng/mL	48h	47% (dose de 1,5 mg ) e 65% (dose de 0,75 mg)	3,09L	NR	Vias gerais de catabolismo das proteínas	Cl= 0,142 L/h	5 dias
<b>Semaglutido</b> (Ozempic® e Wegovy®)	16 nmol/L e 30 nmol/L (dose de 0,5 e 1 mg- estado estacionário)  75 nmol/L (conc. média no estado estacionário)	1 a 3 dias	89%	12,5L  12,4L	>99%	Clivagem proteolítica da cadeia principal e β-oxidação da cadeia lateral	Urina e fezes Cl= 0,05 L/h	1 semana
<b>Semaglutido</b> (Rybelsus®)	6,7 nmol/l e 14,6 nmol/l (dose de 7 e 14 mg- estado estacionário)	1h	1%	8L	>99%	Clivagem proteolítica da cadeia principal e β-oxidação da cadeia lateral	Urina e fezes Cl= 0,04 L/h	1 semana

Nota: NR- não reportado. A sublinhado (corresponde às características do fármaco sublinhado) está as diferenças entre as duas formulações de Liraglutido (Victoza® e Saxenda®) e de Semaglutido (Ozempic® e Wegovy®).

### 2.6.3. Indicação Terapêutica, Posologia e Efeitos Adversos

As indicações terapêuticas aprovadas para estes fármacos são no tratamento da DM 2 insuficientemente controlados, como adjuvante à dieta e ao exercício físico: em monoterapia quando a toma de Metformina é inapropriada devido a intolerância ou contraindicações ou em combinação com outros medicamentos utilizados no tratamento da diabetes do tipo 2 (antidiabéticos orais, insulinas) [103-112]. O Liraglutido (Saxenda®) e o Semaglutido (Wegovy®) também, apresentam indicação no controlo de peso em indivíduos com índice de massa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup> ou superior a 27 kg/m<sup>2</sup>, na presença de pelo menos uma comorbilidade associada ao peso (pré-diabetes, diabetes, hipertensão, dislipidemia...) [106,111]. Com base nas características intrínsecas de cada um dos análogos do GLP-1 é possível através da *tabela 11* aprofundar as doses a administrar e a posologia de cada um.

Tabela 11- Modo de administração dos diferentes GLP-1 RA [103-112]

GLP-1 RA	Posologia			
	Via de admin.	Período de admin.	Dose inicial	Dose regular
<b>Exenatido</b> (Byetta®)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	2 vezes por dia, antes das principais refeições (intervalo de 6h)	5 µg (1 mês)	10 µg
<b>Lixisenatido</b> (Lyxumia®)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por dia, 1h antes de qualquer refeição do dia	10 µg (14 dias)	20 µg
<b>Liraglutido</b> (Victoza® e Saxenda®)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por dia, em qualquer altura, independente das refeições	0,6 mg (1 semana)	1,2/ 1,8 mg <u>3,0 mg*</u>
<b>Exenatido</b> (Bydureon®)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por semana, em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos	2,0 mg	2,0 mg
<b>Albiglutido</b> (Eperzan®)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por semana, em qualquer altura do dia, independente das refeições	30 mg	30 /50 mg
<b>Dulaglutido</b> (Trulicity®)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por semana, qualquer hora do dia, independente das refeições	0,75 ou 1,5 mg	0,75 mg (M) 1,5/3/4,5 mg (C)
<b>Semaglutido</b> (Ozempic® e Wegovy®)	Injeção SC na coxa, abdómen ou no braço	1 vez por semana, a qualquer hora do dia, com ou sem refeições	0,25 mg (4 semanas) <u>0,25 mg**</u>	0,5/ 1 / 2 mg (4 semanas) <u>2,4 mg</u>
<b>Semaglutido</b> (Rybelsus®)	Via oral	1 vez por dia, em jejum a qualquer hora do dia	3 mg (1 mês)	7/ 14 mg

Nota: SC- Subcutânea, M- Monoterapia e C- Terapêutica Combinada; \*Gradação de dose com intervalos de 1 semana até obter-se a dose de manutenção (3,0 mg)- 0,6 mg- 1,2 mg- 1,8 mg- 2,4 mg); \*\*Aumento de 4 em 4 semanas das doses até obter-se a dose de manutenção: começa-se em 0,25 mg- 0,5 mg- 1 mg- 1,7 mg e 2,4 mg (dose de manutenção). A sublinhado (corresponde às características do fármaco sublinhado) está as diferenças entre as duas formulações de Liraglutido (Victoza® e Saxenda®) e de Semaglutido (Ozempic® e Wegovy®).

Os principais efeitos adversos destes medicamentos são gastrointestinais, sendo mais frequente diarreia, náuseas e vômitos. Através de ensaios clínicos verificou-se que estes surgem mais no princípio do

tratamento ou após um aumento de dose. Por isso, para contornar estes problemas gastrointestinais recomendou-se fazer uma titulação, isto é, um escalonamento de dose de modo a induzir tolerância nos doentes. Atenção que nem todos os GLP-1 RA necessitam deste procedimento, tudo dependerá das suas propriedades farmacocinéticas. Então, pela observação da *tabela 11* deteta-se que o Exenatido de ação prolongada (1 vez por semana) não precisa de escalonamento de dose, uma vez que, a sua absorção é lenta. Pela mesma razão, podem-se iniciar nas doses de manutenção o Albiglutido e o Dulaglutido. Ao contrário o Liraglutido e o Semaglutido com a sua eliminação lenta e tempo relativamente rápido para atingir o pico de concentração já precisam de titulação de dose. Talvez se prenda com o facto de se demorar a atingir o equilíbrio estacionário de ligação à albumina, pois a cadeia lateral de ácidos gordos é livre (não ligada a ela). Só após ocorrer o equilíbrio, com a maioria do fármaco ligado à albumina, é que o composto é incapaz de difundir nos tecidos provocando efeitos gastrointestinais <sup>[100,101]</sup>. Outros efeitos indesejáveis destes fármacos incluem reações no local de injeção, cefaleias e fadiga. Também, no início da introdução no mercado dos análogos de GLP-1 houve preocupações dos seus potenciais efeitos nos tecidos do pâncreas e da tiróide devido à existência de estudos que indicavam uma possível relação. No entanto, após várias meta-análises não se conseguiu confirmar uma relação causa-efeito entres estes agonistas e o desenvolvimento de pancreatite, cancro pancreático e cancro da tiróide <sup>[115]</sup>.

#### 2.6.4. Dispositivos de Injeção

A *tabela 12* oferece o modo de apresentação destes medicamentos, ou seja, as dosagens disponíveis no mercado e as características dos seus dispositivos de administração (uso singular ou múltiplo do mesmo dispositivo de injeção, doses predefinidas ou variáveis e se há necessidade de ressuspensão).

*Tabela 12- Dosagens e propriedades dos dispositivos de injeção dos GLP-1 RA disponíveis no mercado <sup>[101, 103-112]</sup>*

GLP-1 RA	Dosagens disponíveis	Dispositivos de injeção	Uso singular ou múltiplo	Doses pré-definidas ou variáveis	Ressuspensão
<b>Exenatido</b> (Byetta®)	5 µg 10 µg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Múltiplo (60 doses cada caneta)	Pré-definidas	Não
<b>Lixisenatido</b> (Lyxumia®)	10 µg 20 µg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Múltiplo (14 doses cada caneta)	Pré-definidas	Não
<b>Liraglutido</b> (Victoza® e Saxenda®)	6 mg/mL (0,6/ 1,2/ 1,8/ <u>2,4</u> / <u>3,0 mg</u> )	Solução injetável em caneta pré-cheia	Múltiplo (0,6 mg- 30 doses; 1,2 mg- 15 doses e 1,8 mg- 10 doses)	Variáveis	Não
<b>Exenatido</b> (Bydureon®)	2 mg	Suspensão injetável+caneta pré-cheia	Singular	Pré-definidas	Sim
<b>Albiglutido</b> (Eperzan®)	30 mg 50 mg	Pó e solvente para solução	Singular	Pré- definidas	Sim

		injetável+caneta injetora			
<b>Dulaglutido</b> (Trulicity®)	0,75 mg 1,5 mg 3 mg 4,5 mg	Solução injetável em caneta pré- cheia	Singular	Pré-definidas	Não
<b>Semaglutido</b> (Ozempic® e <u>Wegovy®</u> )	0,25 mg 0,5 mg 1,0 mg <u>1,7 mg</u> 2,0 mg <u>2,4 mg</u>	Solução injetável em caneta pré- cheia	Múltiplo (4 doses cada caneta)  <u>Singular</u>	Pré-definidas	Não

Nota: A sublinhado (corresponde às características do fármaco sublinhado) está as diferenças entre as duas formulações de Liraglutido (Victoza® e Saxenda®) e de Semaglutido (Ozempic® e Wegovy®).

Todos os miméticos do GLP-1, com exceção do Semaglutido de administração oral, são apresentados em dispositivos de caneta pré-cheia desenvolvidas particularmente para cada composto. Contudo, estas são consideravelmente diferentes, variam consoante o seu uso (se singular/descartável ou múltiplo) e a sua capacidade de administração (se administra uma dose pré-determinada ou é possível definir várias configurações de doses). A necessidade de ressuspensão da substância ativa também é um dado importante para o uso correto do medicamento, como é o caso do Exenatido de ação prolongada (Bydureon®) e do Albiglutido (Eperzan®). Antes de administrar é preciso misturar o líquido (solução veicular) com o pó e agitar vigorosamente de modo a ressuspender uniformemente a substância ativa. Uma curiosidade do dispositivo do Dulaglutido (Trulicity®) é o seu *design* inovador de uso único e de ocultação da agulha durante todo o procedimento de injeção <sup>[101]</sup>.

Quanto ao Semaglutido de administração oral (Rybelsus®), as dosagens disponíveis no mercado são de 3, 7 e 14 mg acondicionados em *blisters* de alumínio e embalagens de 10, 30, 60, 90 e 100 comprimidos <sup>[112]</sup>. É de notar que podem não ser comercializados todas as apresentações destes medicamentos.

### 2.6.5. Farmacodinâmica e os Diversos Efeitos Clínicos

De seguida, revisa-se a farmacodinâmica e os efeitos terapêuticos dos agonistas dos recetores GLP-1. Como mencionado anteriormente, para além da regulação do metabolismo da glicose, estes análogos apresentam outros efeitos adicionais devido à expressão de recetores de GLP-1 em diversos tecidos, como o pâncreas, rim, coração, pulmão, tecido adiposo e liso e em núcleos específicos no sistema nervoso central. O principal mecanismo de ação é no controlo glicémico, onde estimula a libertação de insulina das células  $\beta$ -pancreáticas dependendo das concentrações de glicose no sangue, e suprime a secreção de *glucagon* das células  $\alpha$ -pancreáticas, reduzindo assim os níveis de glicose no sangue em pessoas com hiperglicemia. Estas ações farmacológicas advêm da interação dos análogos com os recetores GLP-1 que vão ativar a via cAMP-PKA. O aumento da concentração de cAMP (monofosfato cíclico de adenosina) resultará numa maior ativação do PKA (proteína quinase A) que será responsável por despolarizar a célula através do fecho dos canais de  $K^+$  dependentes do ATP (trifosfato de adenosina). Consequentemente,

ocorrerá a ativação dos canais de cálcio dependentes da voltagem o que causará um influxo de  $\text{Ca}^{2+}$  para dentro da célula e a geração de potenciais de ação. Por outro lado, o PKA também consegue promover a libertação de cálcio por outras vias (por exemplo, a via do IP3- inositol trifosfato). Naturalmente, haverá um aumento do  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular que irá promover a síntese mitocondrial de ATP e a libertação de moléculas de insulina para a corrente sanguínea por exocitose. A eficácia no controlo glicémico destes agonistas foi comprovada em vários ensaios clínicos. Todos demonstraram diminuição nos valores de HbA1c (hemoglobina glicada), variando de 0,3 a 1,9%. Outra conclusão dos ensaios clínicos foi que a redução dos níveis de HbA1c é superior e mais consistente durante a toma de GLP-1 RA de longa duração quando comparados com os de curta. Além disso, o facto da sua ação ser dependente dos níveis de glicose no sangue, faz com que possuam risco baixo de hipoglicemia quando comparados com os fármacos secretagogos (insulina, sulfonilureias e derivados da D-fenilalanina- glinidas) [102,116,117].

Outros efeitos documentados dos GLP-1 RA foram a saciedade e a promoção de perda de peso, sendo vários os mecanismos por detrás, desde o atraso no esvaziamento gástrico, ao aumento da saciedade e do gasto energético de repouso, até mesmo a influência do centro do apetite do cérebro. Um dos locais de expressão dos recetores GLP-1 é o cérebro, e o Liraglutido e o Lixisenatido têm a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica permitindo a supressão da ingestão alimentar. Alguns dos análogos vão ter a capacidade de ajustar os níveis de saciedade no hipotálamo, reduzindo os desejos de comida e a ingestão calórica bem como, retardando o esvaziamento gástrico. Igualmente, atuam em várias vias de sinalização de modo a exercer o seu efeito no controlo do peso, nomeadamente na via de diferenciação de adipócitos promovendo a lipólise, a oxidação de ácidos gordos dos tecidos adiposos e o consumo de energia graças à conversão do tecido adiposo branco visceral em tecido castanho que possibilita o processo de termogénese. As alterações no peso corporal foram evidenciadas em estudos clínicos, onde o Exenatido de ação prolongada demonstrou redução no peso entre 1,4 a 4,1 kg e o Semaglutido entre 2,0 a 7,9 kg. Já, o Dulaglutido apresentou resultados mais discrepantes mostrando tanto aumento no peso de 200 mg como reduções de 3,0 kg. Talvez se deva ao seu maior tamanho molecular, quando comparado com os outros agonistas, com conseqüente dificuldade em penetrar a barreira hematoencefálica produzindo um menor estímulo na saciedade [102,116,117].

Foi em 2007 que a terapêutica hipoglicemiante levantou preocupações relativamente à sua segurança cardiovascular. Através de meta-análises descobriu-se que a rosiglitazona (tiazolidinediona) estava correlacionada com o aumento da mortalidade associada a eventos coronários agudos (maior risco de enfarte do miocárdio). Daí, a partir de 2008 para aprovação de qualquer terapêutica para tratamento da DM 2 é necessário apresentar evidências de segurança e impacto destes antidiabéticos nos resultados cardiovasculares, particularmente em doentes com elevado risco. Os primeiros ensaios de avaliação de segurança cardiovascular ocorreram com o Lixisenatido que demonstrou não existir qualquer diferença no risco cardiovascular quando comparado com o placebo. Em ensaios com o Liraglutido comprovou-se a diminuição do risco cardiovascular, uma vez que, ocorreu uma redução de mortes por essas causas. No sistema cardíaco sabe-se que os recetores GLP-1 não existem apenas nos cardiomiócitos e células endoteliais, mas também no sistema nervoso autónomo, podendo os seus agonistas causar efeitos diretos e indiretos tanto no coração como nos vasos sanguíneos. Logo, os GLP-1 RA exibem efeitos cardioprotetores desde ações anti-inflamatórias, redução da lesão de isquemia miocárdica, modificações na síntese e

secreção de lipídios e melhoria da disfunção endotelial. Contudo, os mecanismos de ação subjacentes a estes efeitos não se encontram totalmente esclarecidos. Outros estudos revelam que a cardioproteção poderá estar associada à melhoria de fatores de risco como a hipertensão e a aterosclerose (efeitos pleiotrópicos). O Liraglutido e o Semaglutido através de estudos demonstraram reduzir os níveis de lipídios no sangue e a pressão arterial. Os efeitos anti-ateroscleróticos incluem a regulação da inflamação, a redução do espessamento da íntima, a melhoria do perfil lipídico do sangue (reduz o colesterol total, colesterol-LDL e triglicéridos) e a regulação da disfunção endotelial, no entanto o seu mecanismo específico ainda não está explícito. Quanto à diminuição da pressão arterial, uma meta-análise revelou que os GLP-1 RA conseguem ativar a secreção do peptídeo natriurético atrial (ANP), cuja principal função é de normalizar a volémia e diminuir a pressão. Mas ensaios clínicos realizados revelam dados contraditórios, onde não se observou níveis aumentados de ANP em doentes diabéticos a tomar estes medicamentos. Este paradoxo deve impulsionar para a continuação da procura do possível mecanismo de ação dos GLP-1 RA sobre a hipertensão e prováveis efeitos renais [102,116,117].

Relativamente, aos efeitos neuroprotetores sabe-se que os recetores de GLP-1 são amplamente expressos no sistema nervoso central e que os GLP-1 RA causam efeitos no cérebro como redução de neuroinflamação, aumento da transdução de sinal em células sobreviventes e da transmissão sináptica. Apesar da existência de estudos do tratamento da doença de *Parkinson* com estes análogos com resultados promissores de interrupção na progressão da doença, é necessário prosseguir com cautela na avaliação dos resultados e realizar mais ensaios quanto aos possíveis efeitos destes medicamentos em doenças neurodegenerativas [116,117].

O foco recente no estudo dos GLP-1 RA, é se afetam a ocorrência e desenvolvimento de tumores, uma vez que, surgiu evidências de limitarem o crescimento de determinados cancros como do ovário, próstata, mama e pâncreas. Contudo, a compreensão das funções do GLP-1 não é completa necessitando-se de mais pesquisas e ensaios clínicos de modo a avaliar a relação destes miméticos e a progressão de vários tipos de cancro [116].

## **2.7. Conclusão**

Atualmente, os GLP-1 RA são dos fármacos para tratamento de DM 2 que permitem um melhor controlo glicémico através da diminuição dos níveis de glicemia de jejum, baixando a HbA1c, induzindo a perda de peso e apresentando uma baixa incidência de hipoglicemia. Por outro lado, pela sua vasta ação no organismo são importantes, também na prevenção de doenças do sistema nervoso e cardiovascular, em distúrbios endócrinos e em doenças metabólicas. Contudo, uma desvantagem óbvia destas preparações de peptídeos macromoleculares biológicos são os altos custos de produção e a comodidade para os utentes do modo de administração (injeção subcutânea) o que limita a sua utilização na prática clínica. Em investigações futuras deve-se privilegiar o desenvolvimento de análogos orais de GLP-1 com baixos custos de produção para aumentar a adesão à terapêutica pelos doentes e uma maior sustentabilidade do SNS, uma vez que, são fármacos sujeitos a comparticipação. Por fim, é crucial apostar na contínua elucidação dos possíveis mecanismos de ação dos agonistas dos recetores GLP-1 e os seus potenciais noutras indicações, ou seja, podem vir a aumentar o campo de tratamento de outras doenças [102,116,117].

## Conclusão Global

O farmacêutico é um profissional que faz a diferença na vida dos utentes por meio do seu conhecimento especializado em saúde e nos seus diversos produtos (medicamentos, dispositivos médicos, cosméticos, suplementos alimentares). Para além de ser responsável por todo o circuito do medicamento desde a sua formulação, produção industrial, controlo de qualidade, conservação, dispensa e outros, também fornece aconselhamento sobre como os medicamentos devem ser utilizados para evitar interações medicamentosas e obter o máximo benefício e mínimos efeitos secundários, promovendo assim o uso seguro, racional e efetivo dos mesmos. Portanto, o farmacêutico é um prestador de cuidados primários cujo principal objetivo é servir a sociedade e melhorar a qualidade de vida dos utentes.

Os 6 meses de estágio curricular conciliados com a elaboração deste relatório de finalização de estudos revelou duas grandes facetas da profissão farmacêutica, uma de interação com utentes e outros profissionais de saúde alicerçada nos conhecimentos adquiridos durante os 5 anos de curso e outra da necessidade de aprendizagem contínua com aquisição de saberes novos ou renovados devido ao constante progresso científico. Este primeiro contacto com a profissão farmacêutica possibilitou a aplicação da formação teórica e laboratorial dada pelos diversos docentes da FFUP, a obtenção de novas competências e conhecimentos essenciais ao quotidiano de um farmacêutico hospitalar e comunitário e elucidou as diversas funções e responsabilidades do farmacêutico.

“Juro solenemente, na qualidade de farmacêutico, dedicar-me a servir a humanidade e apoiar os ideais e compromissos da profissão farmacêutica. Aplicarei, em plenitude, os meus conhecimentos, capacidades e os demais elevados padrões da conduta humana, para prevenir a doença e promover a saúde e o bem-estar dos cidadãos. Colocarei as necessidades de todos aqueles que sirvo acima dos meus interesses pessoais. Promoverei a igualdade, justiça e respeito por todos durante o exercício da profissão, independentemente do género, raça, etnia, religião, cultura, condição social ou crença política. Protegerei a confidencialidade de todas as informações pessoais e de saúde que me forem confiadas. Manterei os mais elevados princípios éticos, morais, jurídicos e deontológicos no exercício da profissão, assim como as suas nobres tradições. Atualizarei constantemente os meus conhecimentos e competências, ao longo de toda a minha carreira. Respeitarei os meus Mestres e apoiarei a formação dos meus futuros colegas. Apoiarei a evolução e o desenvolvimento da profissão farmacêutica. Colaborarei com todos os colegas farmacêuticos e restantes profissionais de saúde, em *prol* dos cidadãos. Ao aceitar este juramento solene, honro todos aqueles que têm apoiado o meu desenvolvimento enquanto farmacêutico e comprometo-me a nunca agir de forma contrária a estes votos” – Juramento de Hipócrates de Farmácia

## Bibliografia

- [1]- Cancro, L. P. C. o. (2021). "Dia Mundial Sem Tabaco 2021." Disponível em <https://www.ligacontracancro.pt/dia-mundial-sem-tabaco-2021/> (acedido em 21 de maio de 2022)
- [2]- Gato I. e Nunes E. (Maio de 2021). "Programa Nacional para Prevenção e Controlo do Tabagismo-2020." Disponível em <https://www.dgs.pt/portal-da-estatistica-da-saude/diretorio-de-informacao/diretorio-de-informacao/por-serie-1219790-pdf.aspx?v=%3d%3dDwAAAB%2bLCAAAAAAABArySzItzVUy81MsTU1MDAFAHzFEfkPAAAA> (acedido em 21 de maio de 2022)
- [3]- Condinho, M., et al. (2021). "Smoking Cessation at the Community Pharmacy: Determinants of Success from a Real-Life Practice." *Pharmacy (Basel)* 9(3). Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8396305/pdf/pharmacy-09-00143.pdf> (acedido em 21 de maio de 2022)
- [4]- Longeva, C. (3 de Julho de 2021). "Teste de Richmond." Disponível em [https://clinicalongeva.pt/uploads/library/Teste\\_de\\_Richmond.pdf](https://clinicalongeva.pt/uploads/library/Teste_de_Richmond.pdf) (acedido em 21 de maio de 2022)
- [5]- Longeva, C. (3 de Julho de 2021). "Teste de Fagerstrom." Disponível em [https://clinicalongeva.pt/uploads/library/Teste\\_de\\_Fagerstrom.pdf](https://clinicalongeva.pt/uploads/library/Teste_de_Fagerstrom.pdf) (acedido em 21 de maio de 2022)
- [6]- Cedime. (Fevereiro de 2019). Fluxograma de Indicação Farmacêutica na Cessação Tabágica. InfoSaúde, ANF- Associação Nacional de Farmácias. Disponível em materiais fornecidos nas aulas de Cuidados Farmacêuticos (acedido em 22 de maio de 2022)
- [7]- Portuguesas, F. (2022). "Farmácias Portuguesas- Saúde de A-Z." Disponível em <https://www.farmaciasportuguesas.pt/catalogo/catalogsearch/result/?q=fumar> (acedido em 22 de maio de 2022)
- [8]- Infarmed (2021). "Protocolo de Dispensa Exclusiva em Farmácia- Citisiniclina." Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2106346/Protocolo+Dispensa+EF+Citisiniclina+1%2C5mg+Comprimidos/e1a6a521-c621-c53a-0e73-fa59b1715391> (acedido em 22 de maio de 2022)
- [9]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Dextazin, 1,5 mg, comprimido. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (acedido em 22 de maio de 2022)
- [10]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Zyban 150 mg comprimidos de libertação prolongada. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido em 22 de maio de 2022)
- [11]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Champix 0,5 mg comprimidos revestidos por película. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/champix-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/champix-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 22 de maio de 2022)
- [12]- Nides, M., et al. (2021). "A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial)." *Nicotine Tob Res* 23(10): 1656-1663. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33847362/> (acedido em 22 de maio de 2022)
- [13]- Walker, N., et al. (2014). "Cytisine versus nicotine for smoking cessation." *N Engl J Med* 371(25): 2353-2362. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25517706/> (acedido em 22 de maio de 2022)

- [14]- Salonia, A., et al. (2021). "European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health-2021 Update: Male Sexual Dysfunction." Eur Urol 80(3): 333-357. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34183196/> (acedido em 28 de maio de 2022)
- [15]- Smith, W. B., 2nd, et al. (2013). "PDE5 inhibitors: considerations for preference and long-term adherence." Int J Clin Pract 67(8): 768-780. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23869678/> (acedido em 28 de maio de 2022)
- [16]- Mobley, D. F., et al. (2017). "Recent advances in the treatment of erectile dysfunction." Postgrad Med J 93(1105): 679-685. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28751439/> (acedido em 28 de maio de 2022)
- [17]- Ahmed, W. S., et al. (2021). "Phosphodiesterase 5 (PDE5): Structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors." Biomed Pharmacother 134: 111128. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348311/> (acedido em 28 de maio de 2022)
- [18]- of Urology, European Associaton. (2022). "Sexual and Reproductive Health." Disponível em <https://uroweb.org/guidelines/sexual-and-reproductive-health/chapter/management-of-erectile-dysfunction> (acedido em 28 de maio de 2022)
- [19]- Pubchem. "Explore Chemistry." Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (acedido em 29 de maio de 2022)
- [20]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Spedra 50 mg comprimidos. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spedra-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spedra-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 29 de maio de 2022)
- [21]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Viagra 25, 50 e 100 mg comprimidos revestidos por película. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viagra-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/viagra-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 29 de maio de 2022)
- [22]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Cialis 2,5 mg comprimidos revestidos por película. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cialis-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cialis-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 29 de maio de 2022)
- [23]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Levitra 5, 10 e 20 mg comprimidos revestidos por película. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levitra-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levitra-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 29 de maio de 2022)
- [24]- Saúde, M. d. (31 de Agosto de 2007). Regime Jurídico das Farmácias de Oficina. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de Agosto, Diário da República, n.º 168/2007 6083-6091. Disponível em <https://files.dre.pt/1s/2007/08/16800/0608306091.pdf> (acedido em 4 de junho de 2022)
- [25]- Saúde, M. d. (2 de Novembro de 2007). Regime Jurídico das Farmácias de Oficina- Serviços que podem prestar aos utentes. Portaria n.º 1429/2007, de 2 de Novembro, Diário da República n.º 211/2007: 7993. Disponível em <https://files.dre.pt/1s/2007/11/21100/0799307993.pdf> (acedido em 4 de junho de 2022)
- [26]- Infarmed (21 de Outubro de 2010). Vacinação nas Farmácias de Oficina. Deliberação n.º 139/CD/2010. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139\\_CD\\_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a](https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/139_CD_2010.pdf/4d614fa9-63e0-4220-ad81-d8689829be6a) (acedido em 4 de junho de 2022)

- [27]- Enfermeiros, O. (22 de Setembro de 2009). "Vacinação em farmácias só com enfermeiros - Ordem dos Enfermeiros recorda perigos de administração por profissionais não legalmente habilitados e avança com acção junto do Tribunal Administrativo." Disponível em <https://www.ordemenfermeiros.pt/arquivo-de-p%C3%A1ginas-antigas/vacina%C3%A7%C3%A3o-em-farm%C3%A1cias-s%C3%B3-com-enfermeiros-ordem-dos-enfermeiros-recorda-perigos-de-administra%C3%A7%C3%A3o-por-profissionais-n%C3%A3o-legalmente-habilitados-e-avan%C3%A7a-com-ac%C3%A7%C3%A3o-junto-do-tribunal-administrativo/> (acedido em 4 de junho de 2022)
- [28]- Barbosa, C. (2015). "Serviços Farmacêuticos nas Farmácias Comunitárias Portuguesas – Vacinação e Administração de Medicamentos Injectáveis." Coloquio "Servicio de vacunación en farmacia comunitaria. Experiencia internacional". Disponível em [https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos\\_sefac/documentos/CMBarbosa\\_SEFAC\\_VALENCIA\\_4-MAR-15.pdf](https://www.sefac.org/sites/default/files/sefac2010/private/documentos_sefac/documentos/CMBarbosa_SEFAC_VALENCIA_4-MAR-15.pdf) (acedido em 4 de junho de 2022)
- [29]- Kowalczyk, A., et al. (2022). "Patient Perceptions on Receiving Vaccination Services through Community Pharmacies." *Int J Environ Res Public Health* 19(5). Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35270231/> (acedido em 4 de junho de 2022)
- [30]- Burson, R. C., et al. (2016). "Community pharmacies as sites of adult vaccination: A systematic review." *Hum Vaccin Immunother* 12(12): 3146-3159. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27715409/> (acedido em 4 de junho de 2022)
- [31]- Czech, M., et al. (2020). "Flu Vaccinations in Pharmacies-A Review of Pharmacists Fighting Pandemics and Infectious Diseases." *Int J Environ Res Public Health* 17(21). Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33138198/> (acedido em 4 de junho de 2022)
- [32]- Saúde, D.-G. d. (Setembro de 2020). "Programa Nacional de Vacinação 2020." Disponível em <https://www.ordemenfermeiros.pt/media/20070/pnv-2020-set-2020.pdf> (acedido em 5 de junho de 2022)
- [33]- Rosado, H. e. B., I (2016). An overview of current pharmacy impact on immunisation I. P. F. (FIP): 56-62. Disponível em [https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP\\_report\\_on\\_Immunisation.pdf](https://www.fip.org/files/fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf) (acedido em 10 de junho de 2022)
- [34]- Infarmed. "Infomed- Base de dados de medicamentos de uso humano." Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido em 10 de junho de 2022)
- [35]- Saúde, M. d. (30 de Agosto de 2006). Estatuto do Medicamento. Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto Infarmed. Disponível em [https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f](https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/035-E_DL_176_2006_9ALT.pdf/d2ae048e-547e-4c5c-873e-b41004b9027f) (acedido em 11 de junho de 2022)
- [36]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Cordarone 150 mg/3 ml solução injetável. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (acedido em 11 de junho de 2022)
- [37]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Rifinah 150 mg + 300 mg comprimidos revestidos. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/detalhes-medicamento.xhtml> (acedido em 11 de junho de 2022)
- [38]- Casili, G., et al. (2021). "Therapeutic potential of flavonoids in the treatment of chronic venous insufficiency." *Vascul Pharmacol* 137: 106825. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278582/> (acedido em 17 de junho de 2022)

- [39]- Cazaubon, M., et al. (2021). "Is There a Difference in the Clinical Efficacy of Diosmin and Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Chronic Venous Disorders? Review of Available Evidence." *Vasc Health Risk Manag* 17: 591-600. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8455100/pdf/vhrm-17-591.pdf> (acedido em 17 de junho 2022)
- [40]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Daflon 1000, 1000 mg comprimido revestido por película. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido em 17 de junho de 2022)
- [41]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Flabien 1000 mg comprimidos. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido em 17 de junho de 2022)
- [42]- de, A. C. (20/11/2019). Regulamento Interno do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE. 4399 CA: 7, 22, 23, 32. Disponível em [https://www.chuc.min-saude.pt/media/Regulamento\\_Interno/Regulamento\\_Interno\\_CHUC\\_-\\_Homologado\\_SES\\_2020.pdf](https://www.chuc.min-saude.pt/media/Regulamento_Interno/Regulamento_Interno_CHUC_-_Homologado_SES_2020.pdf) (acedido em 9 de março de 2022)
- [43]- Saúde, M. d. (2/03/2011). Reestruturação do Parque Hospitalar. Decreto-Lei n.º 30/2011, de 2 de Março, Diário da República n.º 43/2011: 1274-1277. Disponível em <https://files.dre.pt/1s/2011/03/04300/0127401277.pdf> (acedido em 9 de março de 2022)
- [44]- Saúde, M. d. (02/07/2020). "Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, EPE". Disponível em <https://www.sns.gov.pt/entidades-de-saude/centro-hospitalar-e-universitario-de-coimbra-ep/> (acedido em 10 de março de 2022)
- [45]- CHUC, E. "Serviço de Farmácia Hospitalar.". Disponível em <https://www.chuc.min-saude.pt/paginas/centro-hospitalar/suporte-a-acao-medica/servico-de-farmacia-hospitalar/bsp.php> (acedido em 10 de março de 2022)
- [46]- Brou, D. M. H., et al. (Março de 2005). Manual da Farmácia Hospitalar, Ministério da Saúde: 9-12. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/manual.pdf/a8395577-fb6a-4a48-b295-6905ac60ec6c> (acedido em 11 de março de 2022)
- [47]- Infomed. Resumo de Características do Medicamento: Koselugo 10 e 25 mg cápsulas. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/koselugo-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 12 de março de 2022)
- [48]- European Medicines Agency. "EU/3/18/2050: Orphan designation for the treatment of neurofibromatosis type 1." Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu-3-18-2050> (acedido em 12 de março de 2022)
- [49]- Guerreiro, M. I. (2018). O Papel das Autorizações de Utilização Excepcionais no Acesso Precoce a Medicamentos Inovadores de Uso Humano em Portugal- Enquadramento Legal e Regulamentar e Contexto Atual, Ordem dos Farmacêuticos: 6-10. Disponível em [https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/O\\_papel\\_das\\_AUEs\\_no\\_acesso\\_precoce\\_a\\_medicamentos\\_inovadores\\_de\\_uso\\_humano\\_em\\_Portugal\\_final.pdf](https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/O_papel_das_AUEs_no_acesso_precoce_a_medicamentos_inovadores_de_uso_humano_em_Portugal_final.pdf) (acedido em 12 de março de 2022)
- [50]- European Medicines Agency. "Medicines Under Additional Monitoring." Human Regulatory: Post-Authorisation. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post->

[authorisation/pharmacovigilance/medicines-under-additional-monitoring](#) (acedido em 13 de março de 2022)

[51]- European Medicines Agency. "Conditional Marketing Authorisation " Human Regulatory: Marketing Authorisation. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation> (acedido em 13 de março de 2022)

[52]- Infarmed (2016). "Gestão da Disponibilidade do Medicamento." Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/gestao-da-disponibilidade-do-medicamento#tab5> (acedido em 13 de março de 2022)

[53]- European Medicines Agency. "Compassionate Use." Human Regulatory: Research and Development. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compassionate-use> (acedido em 13 de março de 2022)

[54]- "Clinigen." Disponível em <https://www.clinigengroup.com/> (acedido em 13 de março de 2022)

[55]- Oliveira, R., et al. (abr/jun, 2006). "Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações." Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences 42, nº2: 151-165. Disponível em <https://www.scielo.br/j/rbcf/a/RjFqKQxWrfCHv8Z4hqqg68m/?format=pdf&lang=pt> (acedido em 25 de março de 2022)

[56]- Dash, A., et al. (2013). "99Mo/(99m)Tc separation: an assessment of technology options." Nucl Med Biol 40(2): 167-176. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805112002624#s0065> (acedido em 25 de março de 2022)

[57]- Hasan, S. and M. A. Prelas (2020). " Molybdenum-99 production pathways and the sorbents for 99Mo/99mTc generator systems using (n, γ) 99Mo: a review." SN Appl. Sci. 2:1728. Disponível em <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s42452-020-03524-1.pdf> (acedido em 25 de março de 2022)

[58]- Infarmed (2009). Farmacopeia Portuguesa 9.0. Lisboa. Monografias Gerais. 1: 834-841; Preparações Radiofarmacêuticas. 1: 1258-1261 (acedido em 27 de março de 2022)

[59]- Marques, J., et al. (2021). O Primeiro Tratamento com Luxturna em Portugal: Um Pequeno Passo para a Ciência Mundial, um Salto Gigante para a Oftalmologia Portuguesa. Oftalmologia, Revista da Sociedade Portuguesa. Vol. 45 N.º 2: 67-69. Disponível em <https://revistas.rcaap.pt/oftalmologia/article/view/24654/18354> (acedido em 1 de abril de 2022)

[60]- (2021). Equipa de Coimbra realiza terapia pioneira em Portugal na área da oftalmologia. Saúde que se vê [Online]. Disponível em <https://www.saudemais.tv/noticia/32159-equipa-de-coimbra-realiza-terapia-pioneira-em-portugal-na-area-da-oftalmologia> (acedido em 1 de abril de 2022)

[61]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Luxturna 5x10<sup>12</sup> vetores genómicos/ml solução injetável. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 2 de abril de 2022)

[62]- Kang, C. and L. J. Scott (2020). "Voretigene Neparvovec: A Review in RPE65 Mutation-Associated Inherited Retinal Dystrophy." Mol Diagn Ther 24(4): 487-495. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32535767> (acedido em 2 de abril de 2022)

- [63]- Infarmed. "Lista dos PAP: Luxturna." Disponível em <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/avaliacao-terapeutica-e-economica/programa-de-acesso-precoce-a-medicamentos> (acedido em 2 de abril de 2022)
- [64]- European Medicines Agency. "Luxturna." Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/luxturna> (acedido em 2 de abril de 2022)
- [65]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Glucophage 500 mg comprimidos. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido em 29 de abril de 2022)
- [66]- DeFronzo, R., et al. (2016). "Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk." *Metabolism* 65(2): 20-29. Disponível em <https://www.metabolismjournal.com/action/showPdf?pii=S0026-0495%2815%2900306-6> (acedido em 29 de abril de 2022)
- [67]- Moghissi, E. S., et al. (2009). "American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control." *Diabetes Care* 32(6): 1119-1131. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2681039/pdf/zdc1119.pdf> (acedido em 29 de abril de 2022)
- [68]- Umpierrez, G. E., et al. (2012). "Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline." *J Clin Endocrinol Metab* 97(1): 16-38. Disponível em <https://academic.oup.com/jcem/article/97/1/16/2833111?login=false> (acedido em 29 de abril de 2022)
- [69]- Donato, S., et al. (2021). "Proposal for a Guideline of Risk Reduction and Sensitivity Optimization in Imaging Tests for People with Diabetes." *Acta Med Port* 34(5): 388-394. Disponível em <https://www.actamedicaporuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/15486/6324> (acedido em 30 de abril de 2022)
- [70]- Kodner, C., et al. (2017). "Glucose Management in Hospitalized Patients." *Am Fam Physician* 96(10): 648-654. Disponível em <https://www.aafp.org/dam/brand/aafp/pubs/afp/issues/2017/1115/p648.pdf> (acedido em 30 de abril de 2022)
- [71]- American Association of Clinical Endocrinology. "Clinical Evidence for Glucose Control in the Inpatient Setting." Disponível em <https://pro.ace.com/disease-state-resources/diabetes/depth-information/clinical-evidence-glucose-control-inpatient> (acedido em 30 de abril de 2022)
- [72]- Rosengren, H. and A. Dixon (2010). "Antibacterial prophylaxis in dermatologic surgery: an evidence-based review." *Am J Clin Dermatol* 11(1): 35-44. Disponível em <https://link.springer.com/article/10.2165/11311090-000000000-00000> (acedido em 30 de abril de 2022)
- [73]- Rossi, A. M. and K. Mariwalla (2012). "Prophylactic and empiric use of antibiotics in dermatologic surgery: a review of the literature and practical considerations." *Dermatol Surg* 38(12): 1898-1921. Disponível em [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2012/12000/Prophylactic\\_and\\_Empiric\\_Use\\_of\\_Antibiotics\\_in.2.aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Abstract/2012/12000/Prophylactic_and_Empiric_Use_of_Antibiotics_in.2.aspx) (acedido em 30 de abril de 2022)
- [74]- Lee, M. R. and R. Paver (2016). "Prophylactic antibiotics in dermatological surgery." *Australas J Dermatol* 57(2): 83-91. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ajd.12312> (acedido em 1 de maio de 2022)

- [75]- Maragh, S. L., et al. (2005). "Antibiotic prophylaxis in dermatologic surgery: updated guidelines." *Dermatol Surg* 31(1): 83-91. Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1524-4725.2005.31014> (acedido em 1 de maio de 2022)
- [76]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Cefazolina Hikma IV 1000 mg pó para solução injetável. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido em 1 de maio de 2022)
- [77]- Yalcin, A. N., et al. (2007). "Perioperative antibiotic prophylaxis and cost in a Turkish University Hospital." *Infez Med* 15(2): 99-104. Disponível em [https://www.infezmed.it/media/journal/Vol\\_15\\_2\\_2007\\_3.pdf](https://www.infezmed.it/media/journal/Vol_15_2_2007_3.pdf) (acedido em 1 de maio de 2022)
- [78]- Farmacêuticos, O. d. (26 de Abril 2022). "O montelucaste pode estar associado a reações adversas neuropsiquiátricas?" *Breves Questões Terapêuticas*. Disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/o-montelucaste-pode-estar-associado-a-reacoes-adversas-neuropsiquiatricas/> (acedido em 2 de julho de 2022)
- [79]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Singulair 10 mg comprimidos revestidos por película. Disponível em <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> (acedido em 2 de julho de 2022)
- [80]- Gans, M. D. and T. Gavrilova (2020). "Understanding the immunology of asthma: Pathophysiology, biomarkers, and treatments for asthma endotypes." *Paediatr Respir Rev* 36: 118-127. Disponível em <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1526054219300818?via%3Dihub> (acedido em 3 de julho de 2022)
- [81]- Hammad, H. and B. N. Lambrecht (2021). "The basic immunology of asthma." *Cell* 184(6): 1469-1485. Disponível em <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2821%2900166-5> (acedido em 3 de julho de 2022)
- [82]- Glockler-Lauf, S. D., et al. (2019). "Montelukast and Neuropsychiatric Events in Children with Asthma: A Nested Case-Control Study." *J Pediatr* 209: 176-182 e174. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30905424/> (acedido em 9 de julho de 2022)
- [83]- Lee, Y. J. and C. K. Kim (2020). "Montelukast use over the past 20 years: monitoring of its effects and safety issues." *Clin Exp Pediatr* 63(10): 376-381. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7568952/pdf/cep-2019-00325.pdf> (acedido em 9 de julho de 2022)
- [84]- Paggiaro, P. and E. Bacci (2011). "Montelukast in asthma: a review of its efficacy and place in therapy." *Ther Adv Chronic Dis* 2(1): 47-58. Disponível em [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513871/pdf/10.1177\\_2040622310383343.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3513871/pdf/10.1177_2040622310383343.pdf) (acedido em 9 de julho de 2022)
- [85]- Barbosa, J. S., et al. (2016). "Montelukast medicines of today and tomorrow: from molecular pharmaceuticals to technological formulations." *Drug Deliv* 23(9): 3257-3265. Disponível em <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/10717544.2016.1170247?needAccess=true> (acedido em 9 de julho de 2022)
- [86]- Wermuth, H. R., et al. (2022). Montelukast. StatPearls. Treasure Island (FL). Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459301/> (acedido em 10 de julho de 2022)

- [87]- Pubchem. "Montelukast (Compound)- 2D Structure." Disponível em <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Montelukast#section=2D-Structure> (acedido em 10 de julho de 2022)
- [88]- Blake, K. V. (1999). "Montelukast: data from clinical trials in the management of asthma." *Ann Pharmacother* 33(12): 1299-1314. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10630831/> (acedido em 10 de julho de 2022)
- [89]- Nayak, A. (2004). "A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis." *Expert Opin Pharmacother* 5(3): 679-686. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15013935/> (acedido em 10 de julho de 2022)
- [90]- MHRA (Setembro de 2019). Drug Safety Update: 11-13. Disponível em [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/832681/Sept-2019-PDF.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/832681/Sept-2019-PDF.pdf) (acedido em 10 de julho de 2022)
- [91]- Paljarvi, T., et al. (2022). "Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation." *JAMA Netw Open* 5(5): e2213643. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35608857/> (acedido em 16 de julho de 2022)
- [92]- Philip, G., et al. (2009). "Reports of suicidality in clinical trials of montelukast." *J Allergy Clin Immunol* 124(4): 691-696 e696. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815114/> (acedido em 16 de julho de 2022)
- [93]- Manalai, P., et al. (2009). "Suicidality and montelukast." *Expert Opin Drug Saf* 8(3): 273-282. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19505261/> (acedido em 16 de julho de 2022)
- [94]- EMA Montelukast: CMDh scientific conclusions and grounds for the variation amendments product information. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/montelukast-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002087/201807\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/psusa/montelukast-cmdh-scientific-conclusions-grounds-variation-amendments-product-information-timetable/00002087/201807_en.pdf) (acedido em 16 de julho de 2022)
- [95]- Umetsu, R., et al. (2021). "Neuropsychiatric Adverse Events of Montelukast: An Analysis of Real-World Datasets and drug-gene Interaction Network." *Front Pharmacol* 12: 764279. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34987393/> (acedido em 16 de julho de 2022)
- [96]- Diabetologia, S. P. (Dezembro de 2019). Diabetes: Factos e Números- O Ano de 2016, 2017 e 2018. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Disponível em [https://www.spd.pt/images/uploads/20210304-200808/DF&N-2019\\_Final.pdf](https://www.spd.pt/images/uploads/20210304-200808/DF&N-2019_Final.pdf) (acedido em 13 de agosto de 2022)
- [97]- Galicia-Garcia, U., et al. (2020). "Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus." *Int J Mol Sci* 21(17). Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32872570/> (acedido em 13 de agosto de 2022)
- [98]- Nauck, M. A. and J. J. Meier (2018). "Incretin hormones: Their role in health and disease." *Diabetes Obes Metab* 20 Suppl 1: 5-21. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29364588/> (acedido em 13 de agosto de 2022)
- [99]- Drucker, D. J. (2018). "Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1." *Cell Metab* 27(4): 740-756. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29617641/> (acedido em 13 de agosto de 2022)

- [100]- Carvalho, D., et al. (2016). "Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2." Revista Portuguesa de Diabetes 11(4): 154-166. Disponível em <http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-11-n%C2%BA-4-Dezembro-2016-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-154-166.pdf> (acedido em 13 de agosto de 2022)
- [101]- Nauck, M. A., et al. (2021). "GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art." Mol Metab 46: 101102. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33068776/> (acedido em 13 de agosto de 2022)
- [102]- Cornell, S. (2020). "A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents." J Clin Pharm Ther 45 Suppl 1: 17-27. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32910490/> (acedido em 13 de agosto de 2022)
- [103]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Byetta 5 e 10 microgramas solução injetável em caneta pré-cheia. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/byetta-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [104]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Lyxumia 10 e 20 microgramas solução injetável. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyxumia-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [105]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Victoza 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/victoza-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [106]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Saxenda 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [107]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Bydureon 2 mg pó e solvente para suspensão injetável de libertação prolongada. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bydureon-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [108]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Eperzan 30 e 50 mg pó e solvente para solução injetável. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/eperzan-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [109]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Trulicity 0,75/ 1,5/ 3/ 4,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/trulicity-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [110]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Ozempic 0,25/ 0,5/ 1/ 2 mg, solução injetável em caneta pré-cheia. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [111]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Wegovy 0,25/ 0,5/ 1/ 1,7/ 2,4 mg solução injetável em caneta pré-cheia. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)
- [112]- Infomed. Resumo das Características do Medicamento: Rybelsus 3, 7 e 14 mg comprimidos Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information\\_pt.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_pt.pdf) (acedido em 14 de agosto de 2022)

- [113]- Sharma, D., et al. (2018). "Recent updates on GLP-1 agonists: Current advancements & challenges." *Biomed Pharmacother* 108: 952-962. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30372907/> (acedido em 20 de agosto de 2022)
- [114]- EMA (23 de Novembro de 2018). Eperzan- Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. EMA/824408/2018. EMEA/H/C/002735. Disponível em [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/public-statement-eperzan-withdrawal-marketing-authorisation-european-union\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/public-statement-eperzan-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf) (acedido em 20 de agosto de 2022)
- [115]- Filippatos, T. D., et al. (2014). "Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists." *Rev Diabet Stud* 11(3-4): 202-230. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26177483/> (acedido em 20 de agosto de 2022)
- [116]- Zhao, X., et al. (2021). "GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects." *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 721135. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34497589/> (acedido em 20 de agosto de 2022)
- [117]- Andersen, A., et al. (2018). "Glucagon-like peptide 1 in health and disease." *Nat Rev Endocrinol* 14(7): 390-403. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29728598/> (acedido em 20 de agosto de 2022)

Anexos

Anexo 1- Terapêutica disponível para Cessação Tabágica

Tabela 13- MNSRM disponíveis no mercado para a cessação tabágica e a sua posologia<sup>16,71</sup>

MNSRM- Terapêutica de Substituição de Nicotina (Duração habitual: 8-12 semanas)							
Nº de Cigarros	Pontos Teste de Fagerström	GOMAS	PASTILHAS	SISTEMAS TRANSDÉRMICOS- 24H	SISTEMAS TRANSDÉRMICOS- 16H	COMPRIMIDOS PARA CHUPAR	SOLUÇÃO PARA PULVERIZAÇÃO BUCAL
		Nicorette®- 2/4 mg Nicotinell®- 2/4 mg Niquitin®- 2/4 mg	Nicopass®- 1,5/2,5 mg Nicotinell®-1/2 mg	Nicopatch TTS®- 7/14/21 mg; Nicotinell®- 7/14/21 mg Niquitin Clear®- 7/14/21 mg	Nicorette Invisipatch®- 10/15/25 mg	Niquitin®- 1,5/4 mg	Nicorette Bucomist®- 1 mg/dose
10-19	≤ 3	<b>1ª Etapa</b> 2 mg: 8-12 por dia (máx 15)  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	<b>1ª Etapa</b> 1/1,5 mg: 8-12 por dia (máx 15)  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	<b>1ª Etapa</b> 14 mg: 3-4 semanas  <b>2ª Etapa</b> 7 mg: 3-4 semanas (em caso de sintomas de privação, seguir consumo ≥20 cigarros/dia)	<b>1ª Etapa</b> 15 mg: 8 semanas  <b>2ª Etapa</b> 10 mg: 4 semanas	<b>1ª Etapa</b> 1,5 mg: 8-12 por dia (máx 15)- 6 semanas  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	<b>1ª Etapa</b> 1 a 2 pulverizações quando sentir desejo- 6 semanas  <b>2ª Etapa</b> Reduzir o nº de pulverizações até atingir metade das da 1ª etapa- 2 semanas  <b>3ª Etapa</b> Redução gradual de modo a que na 12ª semana não excedam ≥4 por dia. Depois passar para 2 a 4 por dia, acabando por descontinuar.
20-30	4-6	<b>1ª Etapa</b> 4 mg: 8-12 por dia (máx 15)  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	<b>1ª Etapa</b> 1/2/2,5 mg: 8-12 por dia (máx 15)  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	<b>1ª Etapa</b> 21 mg: 6 semanas  <b>2ª Etapa</b> 14 mg: 2 semanas  <b>3ª Etapa</b> 7 mg: 2 semanas	<b>1ª Etapa</b> 25 mg- 8 semanas  <b>2ª Etapa</b> 15 mg: 2 semanas  <b>3ª Etapa</b> 10 mg: 2 semanas	<b>1ª Etapa</b> 4 mg: 8-12 por dia (máx 15)- 6 semanas  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	
>30	≥ 7	<b>1ª Etapa</b> 4 mg: 8-12 por dia (máx 15)  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	<b>1ª Etapa</b> 2/2,5 mg: 8-12 por dia (máx 15)  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	<b>1ª Etapa</b> 21 mg: 6 semanas  <b>2ª Etapa</b> 14 mg: 2 semanas  <b>3ª Etapa</b> 7 mg: 2 semanas	<b>1ª Etapa</b> 25 mg: 8 semanas  <b>2ª Etapa</b> 15 mg: 2 semanas  <b>3ª Etapa</b> 10 mg: 2 semanas	<b>1ª Etapa</b> 4 mg: 8-12 por dia (máx 15)- 6 semanas  <b>2ª Etapa</b> Redução gradual com interrupção aquando de 1 a 2 por dia	

Atenção: Recomendado apenas para adultos (+ 18 anos); adolescentes entre os 12 e os 17 anos apenas por recomendação médica; e crianças < 12 anos está contraindicado.

Tabela 14-MNSRM-EF disponível no mercado para a cessação tabágica <sup>18,9)</sup>

<b>MNSRM- EF</b> <b>(Duração habitual: 25 dias)</b>
<b>CITISINICLINA</b> Dextazin®- 1,5 mg cp
Deve ser tomado apenas por pessoas com uma intenção forte de eliminar a nicotina. <u>O consumo de tabaco deve ser interrompido o mais tardar no 5º dia de tratamento. Caso não o faça deve descontinuar o tratamento, retomando após 2 a 3 meses.</u>
<b>Posologia:</b> <b>Fase 1:</b> do 1º ao 3º dia de tratamento- 1 cp a cada 2 horas (máx de 6 cp/dia- duração de tratamento de 12 h/dia); <b>Fase 2:</b> do 4º ao 12º dia de tratamento- 1 cp a cada 2,5 horas (máx de 5 cp/dia- duração de tratamento de 12,5 h/dia); <b>Fase 3:</b> do 13º ao 16º dia de tratamento- 1 cp a cada 3 horas (máx de 4/dia- duração de tratamento de 12 h/dia); <b>Fase 4:</b> do 17º ao 20º dia de tratamento- 1 cp a cada 5 horas (máx de 3 cp/dia- duração de tratamento de 15h/dia); <b>Fase 5:</b> do 21º ao 25º dia de tratamento- 1 a 2 cp/dia (máx de 2 cp/dia).
<b><u>Ao 26º dia deverá ir á farmácia para fazer a avaliação se parou de fumar.</u></b>

Atenção: Contraindicado a utilização em menores de 18 anos e maiores de 65 anos. cp- comprimidos

Tabela 15- MSRM disponíveis no mercado para a cessação tabágica <sup>[10,11]</sup>

MSRM	
<b>BUPROPIOM</b> Zyban®- 150 mg cp LP (Duração habitual de 8 a 12 semanas)	<b>VARENICLINA</b> Champix®- 0,5 mg cp (Duração habitual de 12 semanas)
<p>Iniciar o tratamento enquanto o doente ainda fuma, estabelecendo uma data alvo para <b>interrupção</b> nas duas primeiras semanas de tratamento, de preferência na <b>2ª semana</b>.</p> <p><b>Dose inicial</b> é de <b>150 mg/dia</b>, durante <b>6 dias</b>, aumentando no <b>7º dia</b> para <b>150 mg duas vezes por dia</b>. Deverá existir um intervalo de pelo menos 8 horas entre as administrações subseqüentes.</p> <p>Dose única máxima não deve exceder 150 mg e a dose total máxima diária não deve exceder 300 mg.</p>	<p>O doente deve estabelecer uma <b>data para parar de fumar</b>. Geralmente, o tratamento deve <b>iniciar-se 1-2 semanas antes desta data</b>.</p> <p>A dose recomendada é de <b>1 mg duas vezes por dia</b>, após uma semana de titulação:</p> <p style="text-align: center;"><b>Dia 1 a 3:</b> 0,5 mg uma vez por dia;  <b>Dia 4 a 7:</b> 0,5 mg duas vezes por dia;  <b>Dia 8 até final do tratamento:</b> 1 mg duas vezes por dia.</p>

Nota: cp- comprimidos, LP- libertação prolongada

Anexo 2- Vacinas que podem ser administradas nas farmácias comunitárias

Tabela 16- Vacinas extra-PNV que podem ser administradas em farmácia comunitária <sup>[33,34]</sup>

Vacina	Nome Comercial	Tipo	Via de Administração	Esquema	Booster / Dose de Reforço
Cólera	Dukoral® Vaxchora®	Inativada	Oral	Dose única ou 2 a 3 doses consoante a idade (intervalos entre doses de no mínimo 1 semana)	Reforço passado 2 anos ou 6 meses consoante a idade
Difteria, Tétano e Tosse convulsa	Boostrix® Triaxis®	Inativada	Intramuscular	Dose única	Geralmente entre 5 a 10 anos
Meningocócica	Menveo® Bexsero® Meningitec® Menjugate® MenQuadfi® NeisVac-C1® Nimenrix® Trumenba®	Inativada	Intramuscular ou Subcutânea	Dose única ou 2 doses (com intervalos não inferiores a 1-2 meses) - dependente da idade	Lactentes difere consoante a idade- passado pelo menos 6 meses, 2 meses ou 12 a 23 meses em relação à série primária Crianças, adolescentes e adultos- apenas nos de risco continuado à exposição à doença (passado 5 a 10 anos)
Pneumocócica	Apexxnar® Pneumovax 23® Prevenar 13® Synflorix® Vaxneuvance®	Inativada	Intramuscular ou Subcutânea	Dose única ou 2 a 3 doses consoante a idade (intervalos de 1 a 2 meses de acordo com o número de doses)	Necessidade de reforço não estabelecida Apenas considerado em indivíduos com maior risco de contrair uma infeção grave e que receberam vacina à >5 anos ou os que têm um declínio rápido dos níveis de anticorpos
Encefalite provocada por picada de carraça	Fsme-Immun®	Inativada	Intramuscular	3 doses- 1ª e 2ª com intervalo entre doses de 1 a 3 meses.; a 3ª dose deve ser administrada entre 5 a 12 meses após a segunda vacinação	1º reforço- passado 3 anos após a terceira dose e depois reforços sequenciais a cada 5 anos após a última dose

Encefalite japonesa	Ixiaro®	Inativada	Intramuscular	2 doses- 1ª dose no dia 0 e a 2ª dose 28 dias após a primeira dose	Dose de reforço (3ª dose) no segundo ano
Febre Amarela	Stamaril®	Viva Atenuada	Subcutânea	Dose única <u>Deve ser administrada num centro de vacinação da OMS aprovado, por um profissional de saúde qualificado e treinado e registada num Certificado Internacional de Vacinação.</u>	Proteção de pelo menos 10 anos e pode durar a vida toda Revacinação apenas em indivíduos com resposta imunitária insuficiente ou se exigida por Autoridades de Saúde Locais
Febre Tifóide	Typhim Vi®	Inativada	Intramuscular	Dose única	Revacinação com intervalos não superiores a 3 anos, se ainda exposto.
	Vivotif®	Viva Atenuada	Oral	1 cápsula nos dias 1, 3 e 5 (total de 3 cápsulas)	
Gripe (Influenza)	Efluelda® Fluad Tetra® Fluarix Tetra® Flucelvax Tetra® Fluvirin® Influvac Tetra® Supemtek® Vaxigrip Tetra®	Inativada	Intramuscular ou Subcutânea	Dose única Crianças não previamente vacinadas necessitam de uma segunda dose (intervalo de pelo menos 4 semanas)	Recomendado imunização anual com a vacina atual (perda de imunização e alterações do vírus)
	Fluenz Tetra®	Viva Atenuada	Nasal		
Hepatite A	Avaxim® Havrix® Vaqta®	Inativada	Intramuscular	Dose única	Recomendado dose de reforço administrada em qualquer altura, entre os 6 meses e os 5 anos, mas preferencialmente entre os 6 e 12 meses, após a administração da 1ª dose

Hepatite B	Engerix B® Fendrix® Hbvaxpro® *Heplisav B® PreHevbri®	Inativada	Intramuscular	*2 doses (intervalo de 1 mês entre doses) Esquema primário: 3 doses (0, 1 e 6 meses) Esquema acelerado: 4 doses (0, 1, 2, 12 meses)	Sem dados que suportem a necessidade de vacinação de reforço em imunocompetentes Já em imunocomprometidos (insuficientes renais, hemodialisados, VIH positivos) recomenda-se a vacinação de reforço para manter a concentração de anticorpos
Associação de Hepatite A e Hepatite B	Ambirix® Twinrix®	Inativada	Intramuscular ou Subcutânea	2 doses (intervalo entre os 6 e 12 meses após a 1ª dose)	Ainda não avaliado, mas se necessária vacinação de reforço contra a hepatite A e/ou hepatite B, pode ser administrada a vacina monovalente ou combinada (seguir recomendações para vacinação de reforço das vacinas monovalentes)
Papilomavírus Humano	Cervarix® Gardasil® Gardasil 9®	Inativada	Intramuscular	Consoante a idade: esquema de 2 doses (intervalo entre doses de 5 a 13 meses) ou esquema de 3 doses aos 0, 1/2 e 6 meses	Não foi estabelecida a necessidade de uma vacina de reforço
Raiva	Rabipur®	Inativada	Intramuscular	Dose única Profilaxia pré-exposição: 3 doses nos dias 0, 7 e 21/28 Profilaxia pós-exposição: não vacinados antes- 5 doses (dias 0, 3, 7, 14 e 28) ou 4 doses (dias 0, 0, 7, 21); previamente vacinados- 2 doses (dias 0 e 3)	Doses de reforço a cada 2 a 5 anos
Rotavírus	Rotarix® Rotateq®	Viva Atenuada	Oral	2 doses ou 3 doses (intervalo de pelo menos 4 semanas deve existir entre as doses)	Não se recomendada a administração de mais doses após ter completado o esquema de vacinação

Varicela	Varilrix® Varivax®	Viva Atenuada	Intramuscular ou Subcutânea	2 doses (consoante a idade, o intervalo entre doses de 3 meses ou não inferior a 4 semanas)	Não está estabelecida a necessidade de dose de reforço
Herpes <i>Zooster</i>	Zostavax®	Viva Atenuada	Intramuscular ou Subcutânea	Dose única	Necessidade de uma dose de reforço não é conhecida
	Shingrix®	Inativada		2 doses (intervalo entre doses de 2 meses)	
Dengue	Dengvaxia®	Viva Atenuada	Subcutânea	Apenas para quem teve infeção prévia: 3 doses com intervalo de 6 meses entre elas	Não está estabelecida a necessidade de dose de reforço
Ébola	Ervebo®	Viva Atenuada	Intramuscular	Dose única	Necessidade de uma dose de reforço não é conhecida  Recomendado a vacinação de reforço com Zabdeno® em indivíduos que estão em risco de exposição e com regime completo de vacinação primário há mais de 4 meses
	Regime: Zabdeno® Mvabea®	Inativada		1 dose de Zabdeno® e passado 8 semanas 1 dose de Mvabea®  <u>Deve ser administrado por um profissional de saúde treinado</u>	
Varíola	Imvanex®	Viva Atenuada	Subcutânea	2 doses (intervalo entre doses de 28 dias)	Sem dados suficientes que determinam a altura apropriada para uma dose de reforço

Nota: Atenção que algumas das vacinas pertencem ao PNV, mas podem ser administradas na farmácia a indivíduos cuja faixa etária esteja fora do âmbito do plano. A vacina da febre amarela apesar de poder ser administrada em farmácia comunitária de acordo com a lei, ela é dada num centro de vacinação da OMS aprovado de modo se obter a emissão do Certificado Internacional de Vacinação. Através da interpretação do decreto-lei é possível, em teoria, administrar em farmácias um conjunto vasto de vacinas, contudo a *tabela 16* não é propriamente fidedigna da realidade, ou seja, nas farmácias maioritariamente é administrado a vacina para a gripe e pouco mais (hepatite B, pneumocócica). Tendo como exemplo, a Farmácia Monte Formoso, ficou definido não administrar vacinas e outros injetáveis cujo risco de reação anafilática fosse mais elevado e de apenas oferecer este serviço a adultos saudáveis (excluindo crianças e imunocomprometidos).

The slide features a yellow vertical bar on the left with the U.PORTO logo and 'FARMÁCIA MONTE FORMOSO'. The main title 'Diabetes Mellitus Tipo 2' is written vertically in pink. The main content area is green with the title 'Agonistas dos Recetores do GLP-1' in large black font. Below the title, the author's name 'Ana Maria Espada, 201704325' is listed.

**Diabetes Mellitus**

Distúrbio Metabólico mais comum no mundo —  $\Rightarrow$  41,6% da população (3,2 milhões de pessoas) tem Diabetes ou Hiperglicemia Intermédia  
 $\Rightarrow$  Mais prevalente em idades mais avançadas e no sexo masculino

Doença Multissistémica  $\Rightarrow$  Secreção Inadequada de Insulina (menor síntese e libertação)  
 $\Rightarrow$  Resistência à Insulina (menor captação de glicose pelos tecidos)

**Hiperglicemia**

Fatores de risco: obesidade, estilo de vida (dieta desequilibrada, pouco exercício físico), predisposição genética (etnia, historial familiar)

Complicações a longo prazo: retinopatia, doença vascular cerebral, doença coronária, nefropatia, neuropatia, doença vascular periférica e pé diabético (ulceração e amputação)

**Fig. 1:** Insulina: local de síntese e posterior secreção

Diabetologia, S. P. (Dezembro de 2019). Diabetes: Factos e Números- O Ano de 2016, 2017 e 2018. Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes.  
Galicja-Garcia, U., et al. (2020). "Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus." *Int J Mol Sci* 21(17).

# Incretinas



Hormonas Peptídicas Intestinais

Cruciais na manutenção da homeostase da glicose

Responsáveis pelo **EFEITO INCRETINA**

Toma de glicose oral conduz a uma maior estimulação da secreção de insulina do que a administração intravenosa, mesmo quando se atinge as mesmas concentrações plasmáticas de glicose

Nauck, M. A. and J. J. Meier (2018). "Incretin hormones: Their role in health and disease." *Diabetes Obes Metab* 20 Suppl 1: 5-21.  
 Drucker, D. J. (2018). "Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1." *Cell Metab* 27(4): 740-756.

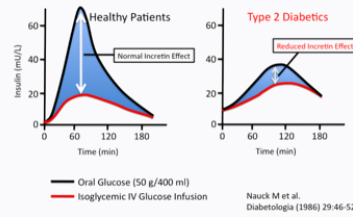


Fig. 2: Diabetes e o Efeito Incretina em indivíduos saudáveis e em diabéticos

Em doentes diabéticos, o Efeito Incretina está reduzido ou ausente quando comparado com os indivíduos saudáveis.

Potencial destas hormonas de aumentar a secreção de insulina e modular a secreção de *glucagon*

Interesse terapêutico- Medicamentos à base de incretinas que permitissem o controlo glicémico

## Agonistas dos Recetores do GLP-1

Ánálogos sintéticos ou miméticos do GLP-1 ⇒ Ligação aos Recetores GLP-1 ⇒ Normalização das concentrações plasmáticas de glicose

**Exenatido** (Bydureon® e Byetta®)



**Lixisenatido** (Lyxumia®)



**Liraglutido** (Victoza® e Saxenda®)



**Albiglutido** (Eperzan®)



**Dulaglutido** (Trulicity®)

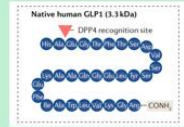


**Semaglutido** (Ozempic®, Wegovy® e Rybelsus®)



# Estratégias de Formulação

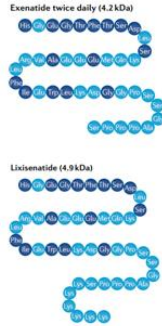
Propriedades farmacocinéticas melhoradas e perfis farmacodinâmicos mais estáveis que o GLP-1 endógeno



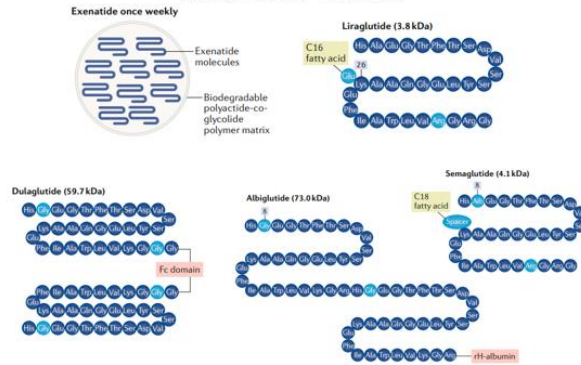
$T_{1/2}$  GLP-1 endógeno = 2 minutos

Objetivo: Aumentar o  $T_{1/2}$  do fármaco (mais resistentes à degradação pela DPP-4)

**Curta Duração**  
Similares à molécula exendina-4



**Longa Duração**  
Análogos da GLP-1 fisiológica



Atenção: Dulaglutide e Albiglutide são as moléculas maiores- não atravessam a barreira hematoencefálica; Albiglutide já não é autorizado.

Figuras retiradas de Andersen, A., et al. (2018). "Glucagon-like peptide 1 in health and disease." *Nat Rev Endocrinol*, 14(7): 390-403.

# Farmacocinética

**Atenção:**  
Administração subcutânea com exceção do Semaglutido

Tab. 1: Propriedades farmacocinéticas dos GLP-1 RA

	GLP-1 RA	T <sub>máx</sub>	Biodisponibilidade	Distribuição	Ligação às proteínas	Biotransformação	Eliminação	T <sub>1/2</sub>
SC- Curta Duração	Exenatido (Byetta®)	2h	NR	28 L	NR	NR	Filtração glomerular Cl= 9 L/h	2,4 h
	Lixisenatido (Lixumia®)	1 a 3,5h	NR	100L	55%	Degradação metabólica a peptídeos mais pequenos e aminoácidos	Filtração glomerular Cl= 35 L/h	3h
SC- Longa Duração	Liraglutido (Victoza® e Saxenda®)	8-12h 11h	55%	11-17L 20-25L	>98%	Metabolização semelhante à das proteínas de grandes dimensões	Sem órgão preferencial (urina e fezes) Cl= 1,2 L/h Cl= 0,9-1,4 L/h	13h
	Exenatido (Bydureon®)	Excede conc. mínima eficaz em 2 semanas com aumento gradual nas 6-7 semanas	NR	28L	NR	Degradação proteolítica	Filtração glomerular Cl= 9 L/h	NR
	Albiglutido (Eperzan®)	3 a 5 dias	NR	11L	NR	Degradação em pequenos peptídeos e aminoácidos	Cl= 67 mL/h	5 dias
	Dulaglutido (Trulicity®)	48h	47% (dose de 1,5 mg ) e 65% (dose de 0,75 mg)	3,09L	NR	Vias gerais de catabolismo das proteínas	Cl= 0,142 L/h	5 dias
	Semaglutido (Ozempic® e Wegovy®)	1 a 3 dias	89%	12,5L 12,4L	>99%	Clivagem proteolítica da cadeia principal e β-oxidação da cadeia lateral	Urina e fezes Cl= 0,05 L/h	1 semana
Oral	Semaglutido (Rybelsus®)	1h	1%	8L	>99%	Clivagem proteolítica da cadeia principal e β-oxidação da cadeia lateral	Urina e fezes Cl= 0,04 L/h	1 semana

Infarmed. "Infomed- Base de dados de medicamentos de uso humano."

# Indicação Terapêutica e Posologia

## Indicação Terapêutica:

Tratamento da DM 2 insuficientemente controlados, como adjuvante à dieta e exercício físico, em monoterapia ou em combinada com outros medicamentos antidiabéticos;

Liraglutido (Saxenda®) e Semaqlutido (Wegovy®) com indicação no controlo do peso.

*Devem ser administrados por injeção subcutânea na coxa, abdômen ou no braço.*

*Atenção: Necessário escalonamento de dose- efeitos adversos (diarreia, náuseas e vômitos)*

Infarmed. "Infomed- Base de dados de medicamentos de uso humano."

Tab. 2: Modo de administração dos GLP-1 RA

GLP-1 RA	Posologia		
	Período de admin.	Dose inicial	Dose regular
<b>Exenatido</b> (Byetta®)	2 vezes por dia, antes das principais refeições (intervalo de 6h)	5 µg (1 mês)	10 µg
<b>Lixisenatido</b> (Lyxumia®)	1 vez por dia, 1h antes de qualquer refeição do dia	10 µg (14 dias)	20 µg
<b>Liraglutido</b> (Victoza® e Saxenda®)	1 vez por dia, em qualquer altura, independente das refeições	0,6 mg (1 semana)	1,2/ 1,8 mg 3,0 mg*
<b>Exenatido</b> (Bydureon®)	1 vez por semana, em qualquer altura do dia, com ou sem alimentos	2,0 mg	2,0 mg
<b>Albiglutido</b> (Eperzan®)	1 vez por semana, em qualquer altura do dia, independente das refeições	30 mg	30 /50 mg
<b>Dulaglutido</b> (Trulicity®)	1 vez por semana, qualquer hora do dia, independente das refeições	0,75 ou 1,5 mg	0,75 mg (M) 1,5/3/4,5 mg (C)
<b>Semaqlutido</b> (Ozempic® e Wegovy®)	1 vez por semana, a qualquer hora do dia, com ou sem refeições	0,25 mg (4 semanas) 0,25 mg**	0,5/ 1 / 2 mg (4 semanas) 2,4 mg
<b>Semaqlutido</b> (Rybelsus®)	1 vez por dia, em jejum a qualquer hora do dia	3 mg (1 mês)	7/ 14 mg

# Dosagens disponíveis em mercado e dispositivos de injeção

**Atenção:**  
Semaqlutido oral-  
3/ 7 e 14 mg

Tab. 3: Dosagens e características dos dispositivos de injeção



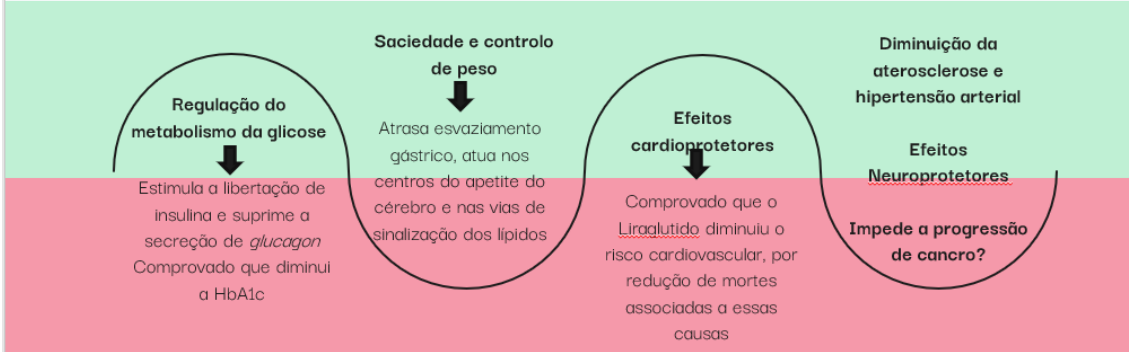
GLP-1 RA	Dosagens disponíveis	Dispositivos de injeção	Uso singular ou múltiplo	Doses pré-definidas ou variáveis	Ressuspensão
<b>Exenatido</b> (Byetta®)	5/ 10 µg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Múltiplo (60 doses cada caneta)	Pré-definidas	Não
<b>Lixisenatido</b> (Lyxumia®)	10/ 20 µg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Múltiplo (14 doses cada caneta)	Pré-definidas	Não
<b>Liraglutido</b> (Victoza® e Saxenda®)	6 mg/mL (0,6/ 1,2/ 1,8/ 2,4/ 3,0 mg)	Solução injetável em caneta pré-cheia	Múltiplo (0,6 mg- 30 doses; 1,2 mg- 15 doses e 1,8 mg- 10 doses)	Variáveis	Não
<b>Exenatido</b> (Bydureon®)	2 mg	Suspensão injetável+caneta pré-cheia	Singular	Pré-definidas	Sim
<b>Albiglutido</b> (Eperzan®)	30/ 50 mg	Pó e solvente para solução injetável+caneta injetora	Singular	Pré- definidas	Sim
<b>Dulaglutido</b> (Trulicity®)	0,75/ 1,5/ 3/ 4,5 mg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Singular	Pré-definidas	Não
<b>Semaqlutido</b> (Ozempic® e Wegovy®)	0,25/ 0,5/ 1,0/ 1,7 / 2,0/ 2,4 mg	Solução injetável em caneta pré-cheia	Múltiplo (4 doses cada caneta) Singular	Pré-definidas	Não

Nauck, M. A., et al. (2021). "GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art." *Mol Metab* 46: 101102.

Infarmed. "Infomed- Base de dados de medicamentos de uso humano."

# Farmacodinâmica e Efeitos Clínicos

Recetores GLP-1 ⇒ Expressos em vários tecidos ⇒ GLP-1 RA com vários efeitos clínicos



Carnelli, S. (2020). "A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents." *J Clin Pharm Ther* 45 Suppl 1: 17-27.  
 Zhao, X., et al. (2021). "GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects." *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 721135.

# Farmacodinâmica e Efeitos Clínicos

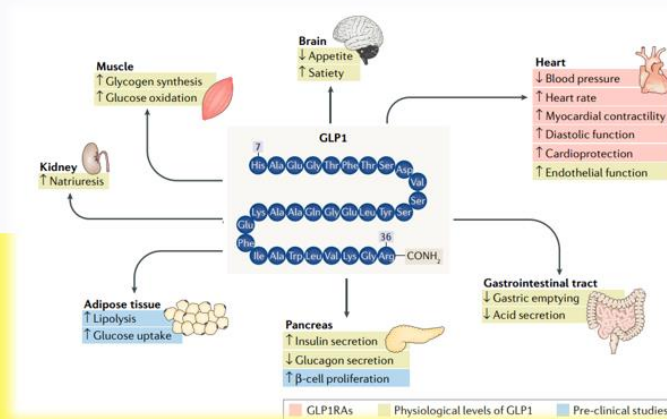


Fig. 3: Possível mecanismo de ação de alguns dos efeitos clínicos dos GLP-1 RA nos tecidos

Andersen, A., et al. (2018). "Glucagon-like peptide 1 in health and disease." *Nat Rev Endocrinol* 14(7): 390-403.

# Obrigada

Questões?

**CREDITS:** This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon** and infographics & images by **Freepik**

## Agonistas dos Recetores do GLP-1





# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2021 - 2022

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)