

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Pedro Figueiredo Anjo

M

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

Relatório de Estágio Curricular

Pedro Figueiredo Anjo

Farmácia Faria

Janeiro, Fevereiro, Maio e Junho de 2022

Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde

Março a Abril de 2022

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

Orientadora: Professora Doutora Lucília Saraiva

Monitora Farmácia comunitária: Dra. Paula Faria

Monitora Farmácia hospitalar: Dra. Ana Salgueiro

2 de janeiro de 2023 (data de entrega)

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 25 de fevereiro de 2022

Pedro Figueiredo Anjo

Agradecimentos

Durante estes 5 anos, muito aconteceu. Muitas vivências, muitos prazeres, tristezas, alegrias. No entanto, tenho a felicidade de dizer que não as passei sozinho. Sempre tive o apoio de várias pessoas e associações que para sempre me vão deixar marca, e gostaria de deixar umas palavras a quem “serve a carapuça”.

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha família. À minha mãe, ao meu pai, ao meu irmão, à minha avó. Sem vocês nada disto teria sido possível. Pelos vossos inúmeros esforços para me levar a aulas, para me pagar viagens, para me aturar em situações menos agradáveis na faculdade, por estarem sempre lá para mim ininterruptamente. Um sincero obrigado e quero que saibam que tudo isto se deve a vocês.

Em segundo lugar, quero agradecer à minha Cláudia. O motor que faz com que eu caminhe e lute pelos meus sonhos. Sabes que sem ti nunca teria chegado onde cheguei. Se aqui estou a escrever isto, quero que saibas que se deve a ti. Um sincero obrigado a ti e por infinitos momentos a ver estrelas.

Em terceiro lugar, gostaria de agradecer aos meus amigos, afilhados e padrinhos de praxe. Tantos momentos felizes, tantos momentos a estudar até às 2 da manhã, tantas felicidades e tanta tormenta. Todo este percurso, sem vocês, não teria sido igual. Um sincero obrigado e que a vida vos traga todo o sucesso que merecem.

Em quarto lugar, gostaria de agradecer a toda a equipa da Farmácia Faria. À Dra. Paula, ao Sr. Tomás, à Dra. Maribel, ao José Carlos, ao Sr. António, à Da. Regina, à Dra. Virgínia e à Adelaide. Para sempre estarei agradecido por todo o vasto conhecimento que me transmitiram, e por tantos bons momentos passados na Farmácia. Sem vocês, nada saberia sobre aconselhamento e todo o funcionamento de uma farmácia. Um sincero obrigado.

Em quinto lugar, gostaria de agradecer à professora Paula Campos pela disponibilidade e ajuda na preparação da formação na escola Flávio Gonçalves.

Em quinto lugar, gostaria de agradecer a toda a equipa da Farmácia do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde. À Dra. Rosa Armandina, à Dra. Olinda Melo, à Dra. Irene Coelho, à Dra. Ana Salgueiro e à restante equipa. Queria agradecer especialmente à Dra. Ana, por todos os ensinamentos que me passou. Um sincero obrigado.

Em quinto lugar, gostaria de agradecer às equipas da Associação Portuguesa de Estudantes de Farmácia dos mandatos de 2019/2020 e 2020/2021. Dois anos do meu percurso na faculdade foi passado com vocês. Ensinaram-me a abrir os meus horizontes, deram-me a possibilidade de conhecer estudantes de outras faculdades, permitiram-me conhecer novas perspetivas e novas visões sobre o MICEF. Por tudo isto e para todos vocês, um sincero obrigado.

Em sexto lugar, gostaria de agradecer a toda a equipa da Associação Cura+. Ensinaram-me que sim, um simples gesto pode mesmo mudar uma vida. E vocês, com os vossos gestos de carinho, sacrifício e atenção pelos beneficiários mudaram não só a vida deles, mas a minha. Um especial obrigado à Filipa, a minha colega de departamento, por todos os momentos incríveis que passamos. Não me poderia ter calhado melhor parceira, e a ti, um sincero obrigado por tudo.

Em sétimo lugar, gostaria de agradecer ao meu tão querido Grupo de Fados da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. Ao Edu, ao Zé e ao Bruno, aos que já partiram, aos que agora partem e aos que ficam, vocês mudaram todo o meu percurso pela faculdade. Tantos bons momentos, tantas serenatas, tantos retiros, digressões, atuações.... Tanto me ensinaram e tantas boas memórias levo daqui. Quero que saibam que vos devo imenso e vos levarei para a vida. Um sincero obrigado.

Por último, gostaria de agradecer à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, e ao seu corpo docente, por todos os ensinamentos e toda a formação que me deram. Um sincero obrigado.

Resumo

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), tive a oportunidade de realizar o estágio final curricular, com o objetivo de garantir uma formação adequada para o exercício farmacêutico em farmácia comunitária e hospitalar. De modo a aproximar-me o máximo possível das imensas responsabilidades do farmacêutico, realizei o meu estágio curricular na Farmácia Faria da Póvoa de Varzim e no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde (CHPVVC).

Numa primeira secção do presente relatório, vou dar uma contextualização do meu percurso durante estes 6 meses. Em ambos os estágios, procurei sempre utilizar o conhecimento que obtive ao longo do MICF para diversos propósitos. No âmbito farmácia comunitária, tentei sempre promover o uso correto e sensato do medicamento, contribuindo para aumentar o conhecimento de saúde da população. Efetuei as seguintes atividades: Uma palestra na Escola Básica Dr. Flávio Gonçalves, analisei uma utente com hemodiálise que tomava Bekunis®, analisei uma prescrição de Tenossis®, realizei um aconselhamento farmacêutico de Imodium® e efetuei a revisão da medicação de um utente.

No âmbito da farmácia hospitalar, integrei a vasta equipa multidisciplinar do CHPVVC, contribuindo para uma boa gestão, preparação e distribuição dos medicamentos. Efetuei as seguintes atividades: uma formação do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos para novos profissionais, verifiquei uma prescrição de Apixabano e Enoxaparina Sódica, uma prescrição concomitante de Lorazepam 1mg e 2,5mg, uma prescrição de Tansulosina para uma doente do sexo feminino e uma prescrição de Alfuzosina a um doente com Sonda Nasogástrica.

Numa segunda secção, abordarei os projetos que desenvolvi durante ambos os estágios. No primeiro projeto, analiso a utilização dos análogos do *Glucagon-Like Peptide-1* na perda de peso (com foco no Liraglutido). No segundo, abordo o uso da Toxina Botulínica na correção de Hérnias Abdominais. Ambos os projetos revelaram-se bastante interessantes, devido à sua atualidade e aparente complexidade.

Índice Geral

Declaração de Integridade	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	vi
Índice Geral	vii
Índice de Anexos	viii
Índice de Figuras	viii
Lista de Abreviaturas	ix
PARTE 1	1
Secção A: Farmácia Comunitária	1
1. Contextualização do Estágio Curricular	2
2. Cronograma de Atividades e sua Explicação	3
3. Atividade 1 – Palestra na Escola Básica Dr. Flávio Gonçalves	5
4. Atividade 2 – Utente com Hemodiálise a tomar Bekunis®	6
5. Atividade 3 - Prescrição de Tenossis® (Ácido Ibandrónico 150 mg + Colecalciferol 22400 U.I.)	8
6. Atividade 4 - Aconselhamento farmacêutico de Imodium®	10
7. Atividade 5 - Revisão da Medicação	11
Secção B: Farmácia Hospitalar	14
1. Contextualização do Estágio Curricular	15
2. Cronograma de Atividades e sua Explicação	16
3. Atividade 1 – Formação da PPCIRA para novos profissionais	18
4. Atividade 2 – Prescrição de Apixabano e Enoxaparina Sódica	19
5. Atividade 3 - Prescrição concomitante de Lorazepam 1 mg e 2,5 mg	20
6. Atividade 4 - Prescrição de Tansulosina para uma doente do sexo feminino.	21
7. Atividade 5 - Prescrição de Alfuzosina a doente com Sonda Nasogástrica (SNG).	23
PARTE 2	25
1º projeto: A utilização dos Análogos do <i>Glucagon-Like Peptide-1</i> na perda de peso (Foco: Liraglutido)	26
2º projeto: Uso da Toxina Botulínica para correção de Hérnias Abdominais	41
Conclusão Global	50
Bibliografia	52
Anexos	58

Índice de Anexos

Anexo 1: Apresentação “Medicamentos” utilizada na palestra na escola Dr. Flávio Gonçalves	58
Anexo 2: Apresentação “A Utilização dos Análogos do <i>Glucagon-Like Peptide-1</i> na perda de peso (Foco: Liraglutido)” utilizada na formação na Farmácia Faria.	73

Índice de Figuras

Figura 1.....	29
Figura 2.....	31
Figura 3.....	32
Figura 4.....	33
Figura 5.....	34
Figura 6.....	34
Figura 7.....	35
Figura 8.....	41
Figura 9.....	43
Figura 10.....	44
Figura 11.....	45
Figura 12.....	47

Lista de Abreviaturas

ACES – Agrupamento de Centros de Saúde

ACh - AcetilColina

APIFARMA – Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica

BHE – Barreira Hemato-Encefálica

CHPVVC – Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde

DCI – Denominação Comum Internacional

DM2 – Diabetes Mellitus do tipo 2

DPP-4 – Dipeptidil Peptidase 4

EMA – Agência Europeia do Medicamento

GLP-1 – *Glucagon-Like Peptide-1*

GLP-1R – Recetor do *Glucagon-Like Peptide-1*

HBP – Hiperplasia Benigna da Próstata

HC – Cadeia Pesada

HCC – Terminal carboxi

HCN – Terminal amino

IACS – Infecções Associadas aos Cuidados de Saúde

IMC – Índice de Massa Corporal

INE – Instituto Nacional de Estatística

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IPSS – *International Prostate System Score*

IRC – Insuficiência Renal Crónica

LEAD – *Liraglutide Effect and Action in Diabetes*

LC – Cadeia Leve

MDD – Medicamento do Domicílio

MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica

NTS – Núcleo do Trato Solitário

OMS – Organização Mundial da Saúde

OTC – *Over-The-Counter*

PAPA – Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos

PPCIRA - Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos

PRM – Problema Relacionado com o Medicamento

PVP – Preço de Venda ao Público

RAM – Reação Adversa Medicamentosa

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SF – Serviços Farmacêuticos

SNARE – *Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor Activating Protein Receptor*

SNG – Sonda Nasogástrica

SNS – Serviço Nacional de Saúde

Sv2 – *Synaptic Vesicle Glycoprotein 2*

Syt – Sinaptotagmina

TAC – Tomografia Computarizada

TB – Toxina Botulínica

TGI – Trato Gastrointestinal

$t_{\max}$ – Tempo para atingir a concentração plasmática máxima

TNF- α – *Tumor Necrosis Factor α*

PARTE 1:

Secção A

Farmácia Comunitária

1 – Contextualização do Estágio Curricular

O meu estágio em Farmácia Comunitária decorreu nos meses de janeiro, fevereiro, maio, junho e parcialmente julho, na Farmácia Faria da Póvoa de Varzim.

A Farmácia Faria da Póvoa de Varzim localiza-se no centro histórico da cidade, perto da estação do metro e em frente à Câmara Municipal. Foi fundada em 17 de agosto de 1914 por Avelino da Costa Faria, o avô da atual Diretora Técnica, a Dra. Maria Paula Faria. A Farmácia localiza-se numa zona algo pobre da cidade, com um grande número de famílias carenciadas e com uma população mais idosa. Com cerca de 250 atendimentos por dia, a Farmácia realiza, em média, 6000 a 6500 atendimentos por mês.

A Farmácia Faria tem como serviços disponíveis a avaliação de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, frequência cardíaca, colesterol total, triglicerídeos e glicemia) e a administração de vacinas e medicamentos injetáveis.

Relativamente a recursos humanos, a equipa da Farmácia Faria é a seguinte:

- Dr^a. Paula Faria – Diretora Técnica;
- Sr. Tomás Carneiro – Gerente;
- Dr^a. Maribel Pinheiro – Farmacêutica Adjunta Substituta;
- Dr^a. Virgínia Ramos – Farmacêutica Adjunta;
- Dr. José Carlos Mateus – Farmacêutico;
- Dr. João Vieira – Ajudante Técnico /Técnico Oficial de Contas;
- Sr. António Neiva – Ajudante Técnico;
- D^a. Regina Carrapatoso – Ajudante Técnica;
- D^a. Adelaide Moça – Funcionária Auxiliar.

Relativamente à equipa de orientação, estive sob orientação da Dr^a. Maria Paula Faria.

2 – Cronograma de atividades e sua explicação

<u>Atividades</u>	<u>Período</u>	<u>Discussão</u>
Atendimento ao Balcão	Durante todo o estágio	O farmacêutico é o contacto mais próximo que muitos doentes têm com um profissional de saúde. Deste modo, eu, como futuro farmacêutico, tenho um papel único na saúde dos utentes, quer pela verificação da terapêutica e da adesão do doente à mesma, quer pelo correto aconselhamento de MNSRM. Assim, assegura-se que o doente sabe o objetivo da sua terapêutica, levando à adesão à mesma e a uma melhoria da saúde do mesmo. Conclui-se então que o atendimento ao balcão é o objetivo fulcral da farmácia comunitária, onde é possível ter um contacto mais próximo com o doente e assegurar o seu bem-estar, além de aumentar a sua literacia em saúde e promover o uso correto do medicamento. Durante o meu estágio, tive a oportunidade de realizar um número elevado de atendimentos ao balcão. Lidei com personalidades muito díspares, situações complicadas e terapêuticas menos usuais (que exigiram pesquisa bibliográfica). Reconheço que é, efetivamente, uma grande responsabilidade. No entanto, considero que consegui lidar bem com todos estes encargos e transmitir a informação de forma eficaz e, ao mesmo tempo, clara.
Receção de Encomendas / Gestão de Stocks	Durante todo o estágio	A gestão correta de <i>Stocks</i> é fundamental para aceder às necessidades da população. Esta gestão tem de ser feita cautelosa e atentamente: um <i>stock</i> demasiado elevado pode levar à expiração do prazo de validade, mas um <i>stock</i> demasiado baixo pode levar a carências e, assim, a prejuízo. Na Farmácia Faria, o Sr. Tomás está responsável pela gestão de <i>stocks</i>. Com ele, aprendi a acertar os <i>stocks</i> mínimos e máximos, a estar atento a possíveis ruturas e aumentos de procura de certos medicamentos. Através da receção de encomendas, pude também compreender como lidar com medicamentos esgotados, com fornecedores, com alterações de PVP, entre outros.
Conferência de Receituário e Faturação	Dia 2/06 e 4/07	Na Farmácia Faria, é realizado, ao início de cada mês, a Conferência do Receituário e a Faturação. Embora a receita eletrónica já esteja implementada, ainda surgem bastantes receitas manuais. É então necessário conferir se estas receitas estão conforme o estipulado, de modo a assegurar que a farmácia recebe a comparticipação quer do SNS, quer de outros planos de saúde (dependendo do caso). Tive a oportunidade de aprender a conferir o receituário e a realizar a faturação com o Dr. João. Apercebi-me que é necessário rigor e

		método, de modo a assegurar a correta comparticipação dos medicamentos.
Dispensa de Medicamentos Hospitalares	Durante todo o estágio	Com a pandemia da Covid-19, foi implementada a dispensa de medicamentos de uso exclusivo hospitalar em Farmácias Comunitárias. Isto possibilitou que os doentes não tivessem de se deslocar aos hospitais, correndo o risco de ficar infetados. Tive a oportunidade de dispensar, juntamente com a Dra. Paula Faria, exemplos destes medicamentos, principalmente medicamentos biológicos e antirretrovirais. Aprendi que estes têm um maior controlo, sendo encomendados apenas após contacto com o doente e com o hospital.
Avaliação de Parâmetros Bioquímicos e Fisiológicos	Durante todo o estágio	Certos doentes não têm a capacidade de monitorizar parâmetros bioquímicos nos seus domicílios. A farmácia permite, então, satisfazer estas necessidades. Além disso, a supervisão do farmacêutico e o seu conselho permitem um melhor controlo dos parâmetros. Durante o estágio, avalei a glicemia, a pressão arterial e o colesterol total. Além de auxiliar à vigilância dos valores, dei a minha opinião sobre os mesmos, alertando sempre para a correta adesão à terapêutica e aconselhando medidas não farmacológicas.
Revisão da Mediação	De 13 a 17 de junho	Os doentes polimedicados têm, frequentemente, dificuldade em coordenar a sua medicação, quer a posologia, quer os efeitos secundários. Estes últimos, devido à extensa medicação, tornam-se difíceis de detetar e de justificar. O farmacêutico tem aqui um papel preponderante na análise da medicação e na promoção da adesão à terapêutica. Tive a oportunidade de rever a medicação de um utente, analisando também a sua história clínica.
Palestra na Escola Básica Dr. Flávio Gonçalves	Dia 8 de junho	Como agente de saúde pública, é sensato tentar aumentar a literacia em saúde da comunidade em que me insiro. Deste modo, tive a oportunidade de dar uma palestra na Escola Básica Dr. Flávio Gonçalves, a uma turma do 6º ano, com o tema “Uso Correto do Medicamento”. Esta atividade será também abordada com maior detalhe.
Participação no Turno de Serviço Permanente	28 de abril	Tive oportunidade de participar no TSP durante a noite. Tive uma experiência diferente, tendo os atendimentos se baseado maioritariamente em aviamento de receitas e venda de medicamentos OTC. Colocou à prova a minha capacidade de aconselhamento e de lidar com a pressão.

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas

Atividade 1

Título: Palestra na Escola Básica Dr. Flávio Gonçalves.

Contextualização: No dia 8 de junho, dei uma palestra sobre “Medicamentos” a uma turma do 6º ano na Escola Básica Dr. Flávio Gonçalves, de modo a aumentar a literacia em saúde das crianças.

Desenvolvimento: Como futuro farmacêutico, tenho uma responsabilidade acrescida em transmitir os meus conhecimentos e tentar aumentar a literacia em saúde da população que me rodeia. Durante o meu estágio na farmácia, empenhei-me constantemente em transmitir os meus conhecimentos à comunidade. Reparei que era possível informar adultos e idosos, mas não crianças. Para lhes tentar levar informação, entrei em contacto com a professora Paula Campos, professora adjunta da direção da Escola Básica Dr. Flávio Gonçalves, na Póvoa de Varzim. A professora demonstrou-se bastante interessada e prontamente disponibilizou um horário para uma palestra com a sua turma do 6º ano.

No dia 8 de junho, desloquei-me à Escola Básica Dr. Flávio Gonçalves para dar uma palestra sobre “Medicamentos”. Nesta palestra, decidi abordar conhecimentos gerais sobre medicamentos, tais como:

- A diferença entre medicamento e remédio;
- O propósito de medicamentos;
- Diferença entre doença e sintoma;
- De que é feito um medicamento;
- As diferentes formas farmacêuticas;
- Posologia.
- Efeitos Secundários;
- Automedicação;
- Medicamento Genérico vs Medicamento de Marca;
- Resistência aos Antibióticos;
- Como guardar os medicamentos;

Terminei a palestra com um vídeo da Associação Portuguesa da Indústria Farmacêutica (APIFARMA) sobre a Valormed, uma sociedade sem fins lucrativos responsável pela gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos de origem doméstica sem uso. O vídeo informava sobre o que fazer com os medicamentos fora de validade, com os medicamentos de uso veterinário, entre outros¹.

Durante toda a palestra, interpelei os alunos, demonstrando abertura para qualquer questão que quisessem colocar. Os alunos mostraram-se recetivos, respondendo às minhas questões e fazendo as suas próprias questões, partilhando situações e histórias.

Conclusão: Esta atividade demonstrou o papel dos farmacêuticos na transmissão de conhecimentos. Consegui adaptar o meu discurso e a informação a ser transmitida à idade dos meus interlocutores. Proporcionei um clima de recetividade para as crianças colocarem questões. Realcei os pontos que considerava mais importantes durante a formação, recapitulando sempre os assuntos anteriores para captar a atenção. Em suma, acredito que tive impacto no conhecimento das crianças, contribuindo para aumentar a sua literacia em saúde.

Atividade 2

Título: Utente com hemodiálise a tomar Bekunis®.

Contextualização: Enquanto me encontrava ao balcão, atendi uma utente que pediu 2 caixas de Bekunis®. A utente referiu que não tomava outra medicação; no entanto, referiu que fazia hemodiálise, mas que já era usual tomar Bekunis®.

Desenvolvimento: Na farmácia comunitária, é responsabilidade do farmacêutico estar atento a possíveis erros na medicação do utente. É imperativo ter cautela no aconselhamento farmacêutico, já que podemos desconhecer certas patologias do doente, entrando em conflito e podendo, por vezes, piorar o seu estado de saúde. Em casos de insuficiência renal crónica ou aguda em que as consequências não podem ser aliviadas apenas com medicação, torna-se necessário recorrer à hemodiálise². A Hemodiálise é um processo delicado, no qual se faz a circulação do sangue de um paciente por um sistema externo (um hemodialisador) para fazer trocas de soluto (iões, por exemplo)². O dialisato (solução com alta concentração de bicarbonato) e o sangue do paciente cruzam-se em contra-

corrente no hemodialisador. Separa-os uma membrana fina, semipermeável e porosa, através da qual se vão fazer trocas iónicas (as trocas que o rim já não consegue fazer).

Num doente sujeito a hemodiálise, a sua concentração de eletrólitos no sangue deve estar estritamente controlada. Já que o seu rim é incapaz de filtrar os eletrólitos, estes podem acumular-se em demasia ou perder-se em excesso, não havendo um controlo eficaz dos seus níveis.

Em pacientes com Insuficiência Renal Crónica (IRC), a prevalência de obstipação é maior do que na população em geral³. Isto poderá ser devido às suas restrições alimentares (por exemplo, limites nas fibras e na ingestão de fluídos)⁴, medicação concomitante e alterações na microbiota intestinal^{4, 5}. Para aliviar os sintomas da obstipação, existe uma classe de fármacos denominados laxantes, que têm como objetivo facilitar a evacuação. Estes podem fazer parte de várias classes, no entanto, as principais são:

- Os Laxantes Osmóticos exercem um forte efeito osmótico no intestino grosso, atraindo uma grande quantidade de água para o intestino. Isto vai levar à hidratação das fezes, tornando-as mais moles e facilitando a sua evacuação. Os mais comuns incluem lactulose, propilenoglicol, supositórios de glicerina e sorbitol⁶;
- Os Laxantes de Contacto (também denominados de Estimulantes) atuam estimulando o peristaltismo do colón, através de interação com o plexo mesentérico. Os mais comuns incluem bisacodilo e sene⁶.

Os laxantes osmóticos provocam uma grande perda de água e eletrólitos, sendo sempre necessária a reposição dos mesmos. Considerando que os doentes sujeitos a hemodiálise devem controlar a sua concentração de eletrólitos no sangue, bem como a quantidade de água, a toma de laxantes osmóticos pode levar a distúrbios eletrolíticos, como hipocalémia⁷, e a outros distúrbios (gastrointestinais, renais, etc.)⁷.

O Bekunis® é um medicamento *Over-The-Counter*, não sendo necessária receita médica para a sua venda. Tem na sua composição Bisacodilo e Sene, sendo portanto um laxante de contacto⁸. Conclui-se então que este laxante não provocaria perda de líquidos e eletrólitos como os laxantes osmóticos, portanto não haveria contraindicação para a sua utilização.

Conclusão: Mesmo não tendo sido necessária intervenção, demonstrei atenção e cautela no aconselhamento e venda de um medicamento OTC. Verificando uma possível contraindicação, o farmacêutico deve sempre investigar de modo a assegurar as condições necessárias à sua toma. Comprova-se então a importância de saber manusear os métodos de pesquisa de forma eficaz, de modo a encontrar a informação necessária.

Atividade 3

Título: Prescrição de Tenossis®.

Contextualização: Num atendimento, deparei-me com uma prescrição de Tenossis® para um idoso. Tenossis® está indicado como terapêutica de substituição no tratamento da osteoporose pós-menopáusica em mulheres⁹. Verificando esta possível incompatibilidade, decidi investigar se este uso *Off-Label* já estaria bem investigado e sustentado.

Desenvolvimento: O medicamento associa 150 mg de Ácido Ibandrónico e 22400 U.I. de Colecalciferol. O ácido ibandrónico é um bifosfonato, análogo do pirofosfato, de terceira geração¹⁰. Ao possuir azoto na sua constituição, induz a apoptose dos osteoclastos ao interferir com a via metabólica do mevalonato¹⁰ (impede a geranilação e farnesilação), que é essencial para a síntese de colesterol¹¹. Assim, suspende-se a função de *GTP-Binding Proteins*, que são essenciais para o funcionamento e sobrevivência da célula¹¹.

O Colecalciferol, ou Vitamina D, é um precursor inativo, isto é, não tem efeito terapêutico por si só. No organismo, sofre uma hidroxilação no carbono 25, formando a 25-hidroxivitamina D, ou Calcidiol, e posteriormente no carbono 1, formando a 1,25-hidroxivitamina D, ou Calcitriol¹². O calcitriol é o metabolito ativo do colecalciferol¹², estimulando a absorção intestinal de cálcio no intestino delgado¹³. No osso, induz a maturação dos pré-osteoclastos para osteoclastos maduros, que vão remover cálcio e fosfato do osso com o objetivo de manter os seus níveis no sangue¹³.

A Osteoporose é caracterizada pelo comprometimento da força dos ossos, predispondo o doente a um maior risco de fratura¹⁴. Verifica-se um aumento do ritmo

de remodelação óssea, deixando os ossos mais frágeis.

O estrogénio inibe a atividade osteoclástica, contribuindo para uma boa formação óssea. Na menopausa, o ovário diminui gradualmente a produção de estrogénio, reduzindo esta inibição nos osteoclastos e contribuindo para a perda óssea. Além disto, a baixa concentração de estrogénio leva a uma menor absorção intestinal e maior perda urinária de cálcio. Isto leva a um aumento da reabsorção óssea para manter os níveis de cálcio no sangue, diminuindo a qualidade do osso¹⁵.

Visto a principal indicação do medicamento ser “terapêutica de substituição no tratamento da osteoporose pós-menopáusica em mulheres”, procurei contraindicações das substâncias ativas em homens.

Embora a osteoporose seja um problema de saúde bastante comum em mulheres, não deixa de ser uma complicação possível nos homens. É estimado que 1 em cada 4 homens com mais de 50 anos de idade experienciarão uma fratura relacionada com osteoporose¹⁶.

Num estudo realizado por Eric S. Orwoll *et al.*, foi analisada a eficácia e segurança da administração de 150 mg de ácido ibandrónico em homens para a osteoporose¹⁶. A sua toma 1 vez por mês está aprovada para mulheres com osteoporose pós-menopáusica. É esclarecido que a farmacocinética do ácido ibandrónico é similar em homens e mulheres. Neste estudo, a população consistia em 132 homens, 85 tomaram ácido ibandrónico mensal e 47 tomaram placebo. Ao fim de um ano, os primeiros obtiveram melhorias significativas na Densidade Mineral Óssea a vários níveis da coluna vertebral. Houve também uma diminuição dos Marcadores de *Turnover* ósseo. Em termos de segurança, a incidência de efeitos adversos foi maior na população que tomou ácido ibandrónico, sendo “dor abdominal” o principal relatado. A maioria dos efeitos adversos relatados eram leves a moderados. Concluiu-se que os efeitos do tratamento em homens eram semelhantes aos que foram observados em mulheres.

Assim, vendo que a sua utilização já estava bem investigada, continuei a venda normalmente.

Conclusão: Mais uma vez, observei uma possível contraindicação e investiguei. É de extrema importância verificar se todas as condições se reúnem antes de dispensar o medicamento ao doente.

Atividade 4

Título: Aconselhamento farmacêutico de Imodium®.

Contextualização: Num atendimento, uma utente pretendia adquirir Buscopan® para curar a diarreia, sendo que não é essa a indicação¹⁷.

Desenvolvimento: A OMS (Organização Mundial da Saúde) define a diarreia como 3 ou mais ejeções de fezes líquidas num espaço temporal de 24 horas. A diarreia é considerada aguda se iniciou há menos de 14 dias e persistente se iniciou há mais de 14 dias¹⁸. A maioria das diarreias são infeções auto-limitadas do trato gastrointestinal através de comida ou de água contaminada, que duram até uma semana¹⁹. Isto leva a que a maioria dos doentes não recorra ao médico e se medique com medicamentos OTC, sendo necessário um bom aconselhamento do farmacêutico. Os sintomas incluem cólicas abdominais, náuseas, vômitos e febre²⁰.

A substância ativa do Buscopan® é o brometo de butilescopolamina¹⁷, um antagonista dos recetores muscarínicos das células do músculo-liso do estômago, intestino, cólon, vesícula biliar e ductos biliares²¹. Exerce um efeito anti-colinérgico ao inibir a transmissão colinérgica nos gânglios parassimpáticos pélvico e abdominal. Isto leva a uma redução da motilidade do trato gastrointestinal, urinário e dos órgãos sexuais femininos, portanto, alivia os espasmos do músculo liso desses órgãos. É utilizado para prevenir ou reduzir cólicas dolorosas estomacais ou menstruais^{17, 21}.

Verifiquei que o Buscopan® terá apenas efeito em alguns dos sintomas da diarreia, nomeadamente as cólicas, e não terá efeito no sintoma que a utente referia: elevado número de dejeções e a sua baixa consistência. Será necessário algo mais para ajudar no tratamento da diarreia.

A Loperamida, substância ativa do Imodium Rapid®, é um agonista dos recetores opióides μ intestinais e é absorvida diretamente pelo intestino²². Inibe a libertação de acetilcolina e prostaglandinas, reduzindo o peristaltismo propulsivo e aumentando o tempo de trânsito intestinal²³. Além disso, aumenta o tônus do esfíncter anal, reduzindo a incontinência e a sensação de urgência²³.

Informei a utente de que o Imodium Rapid® se adequava mais aos sintomas dos quais se queixava. A utente agradeceu o aconselhamento e decidiu tomar Imodium Rapid®.

Conclusão: O aconselhamento de MNSRM é uma grande responsabilidade do farmacêutico, visto que analisar a sintomatologia do doente e aconselhar adequadamente requer conhecimento e atenção. Considero que estive atento e detetei esta falha, intervindo com a doente para escolher a terapêutica ideal.

Atividade 5

Título: Revisão da Medicação

Contextualização: Ao atender um utente e interrogá-lo, detetei uma possível Reação Adversa Medicamentosa (RAM). Decidi marcar uma entrevista para realizar uma revisão da sua medicação.

Desenvolvimento: Segundo as “Orientações para a Revisão da Medicação” da Ordem dos Farmacêuticos, a Revisão da Medicação “enquadra-se habitualmente num serviço estruturado através do qual toda a medicação da pessoa com doença é avaliada (...) e que tem como objetivo otimizar a utilização do medicamento e melhorar os resultados em saúde”²⁴. Torna-se importante verificar a existência de erros na adesão à terapêutica, de efeitos adversos, possíveis interações e contraindicações. O farmacêutico, mais do que ninguém, tem a responsabilidade de o fazer, para assegurar que a terapêutica a que o doente está sujeito é eficaz.

Quando atendia o utente, este queixou-se de diarreias noturnas fortíssimas, com bastante dor. Informou-me que tomava muita medicação e revelou-se preocupado e já sem esperança de melhoria. Convidei-o para uma entrevista, para analisar a medicação e verificar se se poderia tratar de uma RAM.

Na entrevista, registei a seguinte informação: é um doente do sexo masculino, idoso, sujeito a transplante reno-pancreático, tem Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), relata que já teve cancro de pele (não detalhou) e realizou uma colonoscopia. O doente queixa-se de diarreias noturnas que iniciaram há cerca de 2 anos. Refere que raramente sente dor (“sente a escorrer”) e que se sente bem durante o dia, mas que, quando tem as diarreias noturnas (que diz que acontecem “várias vezes por semana”), tem 2 a 3 evacuações na mesma noite. A diarreia não é sanguinolenta nem viscosa, o doente revela tenesmo e raramente tem cólicas. O doente destaca também que sente que a diarreia lhe afeta o sono, que “não o deixa dormir”, que “lhe dá pesadelos” e que “sente sempre que tem de ir à casa de banho”. Toma 2 cafés por dia e bebe um copo de vinho às refeições.

Quanto a medicação, o doente toma:

- Micofenolato de mofetil (Cellcept®), 500 mg, comprimido revestido por película, 2 por dia, toma desde o transplante²⁵;
- Insulina Glargina (Toujeo®), 300 U/mL, solução injetável em caneta pré-cheia, posologia desconhecida, toma desde “há uns anos”²⁶;
- Linagliptina (Trajenta®), 5 mg, comprimido revestido por película, 1 por dia, toma há cerca de 6 meses²⁷;
- Tacrolímus (Advagraf®), 3 mg + 1 mg, cápsula de libertação prolongada, 1 por dia, toma desde o transplante²⁸;
- Domperidona (Cinet®), 10 mg, comprimido, 1 por dia, toma há 1 mês²⁹;
- Acetilsalicilato de lisina (Aspegic 100®), 180 mg, pó para solução oral, toma “dia sim dia não”, toma há 19 anos³⁰;
- Sinvastatina (Sinvastatina Aurobindo®), 10 mg, comprimido revestido por película, 1 por dia, toma há 10 anos³¹;
- Bisoprolol (Bisoprolol Aurobindo®), 2,5 mg, comprimido revestido por película, 1 por dia, toma há 10 anos³².
- Pancreatina (Kreon 25000®), 300 mg, cápsula gastrorresistente, 6 por dia, toma “há alguns meses”³³.

Concluí que a queixa não seria, provavelmente, uma RAM nem uma interação medicamentosa, visto que não se verifica uma relação temporal entre o início da toma de um medicamento e o início dos sintomas. Verifiquei que havia uma boa adesão à terapêutica e que o doente tinha um bom conhecimento da medicação que tomava.

E. P. Sheridan analisou 40 pacientes diabéticos com diarreia noturna, identificando o que chamou de “diarreia da diabetes”. Menciona que os pacientes são muito pouco afetados durante o dia, mas que podem ter até 10 evacuações durante a noite. Relata que as fezes são muito aguadas e que os pacientes têm incontinência fecal. Conclui informando que a diarreia noturna intermitente pode ocorrer em pacientes com Diabetes Mellitus³⁴.

Os sintomas destes pacientes são muito parecidos com os do doente em questão. O doente é diabético, tem várias evacuações durante a noite, fezes aguadas e uma certa incontinência fecal. Conseguimos concluir que este problema não será,

provavelmente, relacionado com a mediação e será uma complicação secundária à DM2. Entrei em contacto com o doente e informei-o dos resultados da minha investigação, aconselhando-o a vigiar se há variação ou agravamento dos sintomas.

Conclusão: A Revisão da Medicação é uma responsabilidade extremamente importante do farmacêutico. A polimedicação é difícil de gerir nos pacientes mais idosos, sendo necessário um acompanhamento e uma verificação regular da sua terapêutica. Nesta situação, notei no sintoma do doente e duvidei se seria uma RAM. Mostrei interesse, entrevistei o doente de uma forma cuidada e objetiva. Embora não tenha detetado uma RAM, o doente sentiu-se reconfortado por não ser nada de aparente maior gravidade.

Secção B

Farmácia Hospitalar

1 – Contextualização do Estágio Curricular

O meu estágio em Farmácia Hospitalar decorreu nos meses de março e abril, no Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde (CHPVVC). O CHPVVC foi constituído a 27 de abril de 2000, através da Portaria nº 235/2000. Resultou da fusão do hospital S. Pedro Pescador (na Póvoa de Varzim) e do hospital Distrital de Vila do Conde, por serem de pequena dimensão e terem uma baixa capacidade de prestação de cuidados de saúde. O CHPVVC é a referência para o ACES da Póvoa de Varzim – Vila do Conde, abrangendo os municípios de Póvoa de Varzim e de Vila do Conde. O CHPVVC serve uma população residente de aproximadamente 150 000 habitantes, aumentando bastante no verão³⁵.

Os Cuidados de Saúde são prestados em regime de internamento, na consulta externa, no bloco operatório, na unidade de cirurgia de ambulatório, no hospital de dia e no serviço de urgência. Em termos de especialidades/valências, estão disponíveis Anestesiologia, Cardiologia, Cirurgia Geral, Ginecologia, Imunoalergologia, Imunohemoterapia, Medicina Física e de Reabilitação, Medicina Interna, Neonatologia, Obstetrícia, Ortopedia, Pediatria, Pneumologia e Psiquiatria³⁵.

Os Serviços Farmacêuticos (SF) são responsáveis pela seleção, aquisição, armazenamento, distribuição e controlo dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos por forma a assegurar a terapêutica medicamentosa aos doentes bem como a garantia de qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos. Em termos de estrutura organizacional, os SF têm:

- Uma farmacêutica responsável pelos SF (Dra. Rosa Armandina);
- 3 farmacêuticas (Dra. Irene Coelho, Dra. Olinda Melo e Dra. Ana Salgueiro);
- 5 Técnicas Superiores de Diagnóstico e Terapêutica (Elisa Costa, Nélia Martins, Maria Gabriela Ribeiro, Ana Isabel Moreira e Diana Silva);
- 2 Assistentes Técnicas (Maria Teresa Cunha e Paula Vieira);
- 3 Assistentes Operacionais (Aurélia Carvalho, Ana Silva e Nuno Toscano).

Em termos de equipa de orientação, estive a cargo da Dra. Ana Salgueiro.

2 – Cronograma de Atividades e sua Explicação

<u>Atividades</u>	<u>Período</u>	<u>Discussão</u>
Validação de Prescrições / Dose Unitária	Durante todo o estágio	Tive a oportunidade de validar prescrições médicas. Percebi a importância do farmacêutico na validação, visto que, muitas vezes, ocorrem erros nas prescrições médicas para os doentes de internamento. O farmacêutico tem então um papel preponderante na resolução destes erros, através de investigação bibliográfica e contacto com o médico. Na validação de prescrições, aprendi a detetar possíveis interações medicamentosas, outras incompatibilidades, erros de dosagem, duplicações de substância ativa, entre outros.
Preparação e Verificação de Malas de Dose Unitária	Durante todo o estágio	A preparação individualizada da medicação requer método e organização. Consiste na preparação da medicação para um determinado doente, para 24 horas. Esta medicação é colocada numa gaveta identificada com o nome, data de nascimento e número de processo do doente, que vai ser transportada na mala com destino ao respetivo serviço do Hospital. Aprendi a estar atento às formas farmacêuticas, às doses e substâncias ativas, já que um erro na preparação da medicação pode ter consequências graves na saúde de um doente.
Controlo de Estupefacientes, Benzodiazepinas e Psicotrópicos	Durante todo o estágio	Os estupefacientes, sendo uma classe de fármacos passível de provocar dependência, devem ser minuciosamente controlados. Deste modo, às segundas, quartas e sextas-feiras, eu e a Dra. Ana procedíamos à verificação do <i>stock</i> de estupefacientes. Na verificação, procedíamos à contagem de todos os medicamentos estupefacientes, benzodiazepinas e psicotrópicos, registando todas as entradas (por devoluções dos serviços ou encomendas) e saída (para os serviços ou para ambulatório) da farmácia nas fichas de prateleira. Com o controlo de estupefacientes, aprendi que há certos medicamentos que devem ser estritamente controlados. Visto que todos os dias eram administrados dezenas de estupefacientes no CHPVVC, é de extrema importância verificar se não eram administrados em demasia e se não havia perdas nos serviços.
Dispensa de Medicamentos em ambulatório	Durante todo o estágio	No hospital, a medicação dispensada não se dirige apenas para os doentes internados nas instalações do hospital, dirige-se também a doentes do Hospital de Dia de Saúde Mental (medicação enviada semanalmente), à Unidade de Cirurgia em Ambulatório (medicação analgésica para 3 a 5 dias, dependendo da cirurgia) e ainda doentes cuja medicação não pode ser adquirida em farmácias de oficina (por exemplo, medicamentos biológicos). Esta dispensa segue a portaria nº 48/2016, na qual se definiu as condições de dispensa (de forma gratuita) e utilização de medicamentos a doentes com artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, artrite idiopática juvenil poliarticular e psoríase em placas³⁶. Aprendi que é essencial o registo da dispensa do medicamento em específico, ter atenção ao lote do medicamento e explicar

corretamente a sua administração ao doente.

Reposição de <i>stock</i>	De 4 a 8 de abril	Os serviços do CHPVVC têm um <i>stock</i> definido de certos medicamentos para a medicação que não foi enviada por Dose Unitária. Esta medicação pode ser reposta de várias formas: por <i>stocks</i> fixos (Armazém avançado de Medicina Mulheres), por <i>stocks</i> fixos segundo mapa de registo de administração (no serviço de Pediatria), por armário de recurso (no serviço de ortopedia) e por reposição clássica, repondo soros, medicação de multidose, material de penso, antissépticos, desinfetantes, pomadas, cremes, entre outros. Na reposição de <i>stock</i> , tive a oportunidade de aprender a medicação que os serviços tinham disponível e a medicação que mais utilizavam.
Preparação de Manipulados	De 4 a 8 de abril	Um dos principais papéis da Farmácia Hospitalar é a preparação de manipulados. No CHPVVC, os manipulados que assisti a serem preparados tratou-se de álcool a 50%, tendo sido preparado pelas técnicas. Informaram-me que também preparam papéis de Bicarbonato de Sódio e um suplemento proteico. Aprendi que, enquanto farmacêutico, tenho também um papel na verificação da correta preparação do manipulado e na sua correta identificação.
Gestão de <i>stocks</i>	De 25 a 29 de abril	A gestão de <i>stocks</i> é uma parte crucial do funcionamento da Farmácia Hospitalar. Esta gestão é feita pela Dra. Rosa Armandina. Percebi que é necessária uma gestão rigorosa do <i>stock</i> da farmácia, de modo a não faltarem medicamentos para os doentes.
Dispensa de Medicamentos Hemoderivados	Durante todo o estágio	Os medicamentos hemoderivados são substâncias obtidas do plasma de doadores humanos, sendo que os principais fatores usados são a albumina humana, imunoglobulinas e fatores de coagulação. Como há o risco de transmissão de infeções aquando da sua administração, tendo em conta a sua origem plasmática, é necessário um controlo dos hemoderivados, desde a sua produção, libertação de lote, prescrição e registo de administração. Verifica-se também o seu Certificado de Autorização de Utilização de Lote emitido pelo INFARMED.
Reembalagem de Medicamentos	Durante todo o estágio	A Reembalagem de medicamentos, com a devida identificação, permite assegurar a segurança e qualidade do medicamento. Além disso, reduz os erros de administração e o risco de contaminação. A Reembalagem é feita por um Assistente Operacional sempre que o medicamento não está preparado para a Dose Unitária, ou seja, não tem a validade e DCI do medicamento em cada blister. No entanto, o farmacêutico verifica parâmetros inseridos no equipamento, como a data de validade, número do lote, identificação correta do medicamento e a sua dosagem. Aprendi a prestar atenção a estes parâmetros tão essenciais para assegurar que é administrado o medicamento certo ao doente certo.

3 – Exemplo de Atividades Desenvolvidas

Atividade 1

Título: Formação do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antibióticos (PPCIRA) para novos profissionais.

Contextualização: Portugal é um dos países da União Europeia com uma das mais elevadas taxas de infeção associadas aos cuidados de saúde (IACS) e com uma taxa de resistência a antimicrobianos preocupante³⁷. Embora as IACS sejam de difícil tratamento e uma causa significativa de morbilidade e mortalidade, cerca de um terço são evitáveis³⁸. Assim, foi criado, em 22 de fevereiro de 2013, o PPCIRA. Tendo em vista a implementação destas medidas são criados a nível hospitalar os Grupos de Coordenação Local do PPCIRA, adaptando as suas recomendações para a sua estrutura. O Grupo de Coordenação Local tem uma natureza multidisciplinar, incluindo na sua composição médicos, enfermeiros e um farmacêutico³⁷. Existem ainda os Grupos de Coordenação Regional do PPCIRA, que permitem estabelecer a articulação entre hospitais/centros hospitalares/unidades locais de saúde, cuidados de saúde primários, e cuidados continuados integrados³⁹.

No dia 4 de abril, participei numa formação do Grupo de Coordenação Local do PPCIRA para novos profissionais. Esta formação ocorre todos os anos, para a integração dos novos profissionais (médicos, enfermeiros, farmacêuticos, assistentes operacionais, seguranças, etc.) e para os informar das medidas que são implementadas no CHPVVC.

Foram abrangidas diversas áreas de intervenção, de modo a ser o máximo informativo possível para todos os profissionais presentes. Inicialmente foi explicado o seu método de promoção do uso correto de antimicrobianos, através do Programa de Apoio à Prescrição de Antimicrobianos (PAPA), que incide principalmente em três vertentes: impedir a terapêutica antibiótica superior a 7 dias salvo exceções (aqui foi sugerida a de-escalação antibiótica), a reavaliação das prescrições de, pelo menos, carbapenemes, nas primeiras 96 horas de terapêutica e impedir a profilaxia antibiótica cirúrgica não superior a 24 horas³⁷. De seguida, fui informado das Precauções Básicas de Controlo da Infecção e Precauções Baseadas nas Vias de Transição. As primeiras aplicam-se a todos os

doentes e permitem minimizar o risco de infeção e garantir a segurança dos doentes, familiares e profissionais de saúde. As últimas estão indicadas para microrganismos que não podem ser contidos só com Precauções Básicas de Controlo da Infeção, como é o caso do vírus SARS-CoV-2. Finalmente, as profissionais presentes ensinaram os formandos a vestir o Equipamento de Proteção Individual de uma maneira adequada e segura, de modo a prevenir contaminações.

Desenvolvimento: Os objetivos gerais do Grupo de Coordenação Local do PPCIRA do CHPVVC são a redução da taxa de infeções hospitalares, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência aos antimicrobianos. Para concretizar estes três objetivos, propõe-se estratégias transversais (como a Vigilância Epidemiológica, a normalização de procedimentos e práticas clínicas, a informação e educação) e estratégias específicas (como medidas para redução da taxa de infeção hospitalar, a promoção do uso correto de antimicrobianos e medidas para a diminuição da taxa de microrganismo com resistências a antimicrobianos)³⁷.

Conclusão: Penso que esta atividade foi bastante enriquecedora para mim. A secção atribuída aos antimicrobianos e o seu uso adequado foi bastante interessante e fez-me perceber que os farmacêuticos têm um papel importante no controlo do uso de antimicrobianos e na sua vigilância atenta. As restantes secções, embora não tenham sido diretamente indicadas para mim enquanto farmacêutico, foram também enriquecedoras, porque compreendi que o controlo de infeção e da resistência aos antimicrobianos é um desafio multidisciplinar e que tem vários pontos de intervenção onde diferentes profissionais podem ter impacto.

Atividade 2

Título: Prescrição de Apixabano e Enoxaparina Sódica.

Contextualização: Quando estava a validar prescrições do serviço de Medicina Homens do CHPVVC juntamente com a Dra. Olinda Melo, deparei-me com uma prescrição médica de Enoxaparina Sódica 40 mg/0,4 mL e Apixabano como Medicamento do Domicílio (MDD).

Desenvolvimento/Intervenção: A Enoxaparina Sódica é uma Heparina de Baixo Peso Molecular, com um peso molecular médio de 4500 daltons⁴⁰. Tem um início de ação imediato quando administrada por via subcutânea, ligando-se e potenciando a ação da antitrombina III, um inibidor de protease de serina, formando-se um complexo que inibe irreversivelmente o fator Xa⁴⁰.

O Apixabano é um inibidor potente, reversível e altamente seletivo para o local ativo do fator Xa. Não necessita de antitrombina III para a atividade antitrombótica. Inibindo o fator Xa, o apixabano previne a formação de trombina e o crescimento do trombo⁴¹.

Desta forma, tendo os dois fármacos a mesma ação farmacológica, segundo o Manual de Dispensação Farmacêutica, estamos perante um Problema Relacionado com o Medicamento (PRM) do tipo 1, isto é, o medicamento não é necessário⁴². Além disto, está descrito no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Apixabano que este está contraindicado em “tratamento concomitante com qualquer outro agente anticoagulante, por exemplo, (...) heparinas de baixo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.)”⁴¹.

Deparado com esta situação, o médico foi informado, resolvendo a questão de imediato.

Conclusão: Sendo assim, estando tudo esclarecido, validamos a prescrição e a medicação estava ajustada. Penso que tive uma postura atenta e interventiva. Detetei o erro juntamente com a farmacêutica que poderia ser possivelmente fatal para o doente. Concluo que o papel do farmacêutico na deteção destes erros é essencial para que se cometam menos PRMs prezando pela saúde dos doentes.

Atividade 3

Título: Prescrição concomitante de Lorazepam 1 mg e 2,5 mg.

Contextualização: Numa sessão de validação de prescrições médicas com a minha monitora, a Dra. Ana Salgueiro, deparamo-nos com uma prescrição de Lorazepam 1 e 2,5 mg à mesma hora (21:00h) no serviço de Ortopedia.

Desenvolvimento/Intervenção: O Lorazepam é uma benzodiazepina que pertence ao grupo dos Ansiolíticos, Sedativos e Hipnóticos. O seu efeito baseia-se na forte ação inibitória da mediação dos sistemas gabaérgicos. Ocorre ativação de recetores específicos na membrana neuronal, que leva a uma maior

permeabilidade aos cloretos, e consequentemente a uma hiperpolarização e estabilização da membrana⁴³.

A toma de 3,5 mg de Lorazepam ao longo de um dia é possível em certos casos. No entanto, neste caso concreto, a toma é única. Está indicado no RCM que “o tratamento deve começar com a mais baixa dose recomendada”⁴³. Portanto, e considerando que a administração de Lorazepam neste contexto é com o propósito de ajudar a adormecer e não para tratar patologias mais complicadas, iniciar pela dose de 3,5 mg seria um PRM do tipo 3, ou seja, a posologia não está adequada⁴².

Posto isto, entrámos em contacto com o médico que retirou da prescrição o Lorazepam em duplicado.

Conclusão: Mais uma vez, é fácil perceber a importância que o farmacêutico tem nestes casos. Sem a nossa intervenção, poderia estar presente uma sobredosagem de benzodiazepinas, que pode levar, em casos mais graves, a ataxia, hipotonia, hipotensão, depressão respiratória, coma e raramente à morte.

Atividade 4

Título: Prescrição de Tansulosina para uma doente do sexo feminino.

Contextualização: Ao validar prescrições médicas do serviço de Medicina Mulheres do CHPVVC, a Dra. Olinda Melo e eu deparamo-nos com uma prescrição de Tansulosina 0,4 mg para uma doente do sexo feminino.

Desenvolvimento/Intervenção: A Tansulosina é um antagonista dos recetores alfa-1 adrenérgicos⁴⁴. Liga-se seletivamente e competitivamente aos adrenorecetores alfa-1 pós-sinácticos, particularmente ao subtipo alfa-1A, levando ao relaxamento músculo liso prostático. A Tansulosina está primariamente indicada para o tratamento de sintomas do trato urinário inferior associados a Hiperplasia Benigna da Próstata (HBP)⁴⁵.

Estando o seu mecanismo de ação intrinsecamente relacionado com o músculo liso prostático e estando descrito no respetivo RCM que “não é indicada para utilização em mulheres”⁴⁵, foi feita pesquisa bibliográfica para perceber o uso de Tansulosina numa doente do sexo feminino.

Encontrei uma revisão sistemática e meta-análise de 2017 na qual analisaram 6 estudos, 4 deles analisavam a eficácia da Tansulosina em comparação com o

placebo. Nestes estudos, analisou-se o ***International Prostate System Score*** (IPSS), que permite medir a severidade dos sintomas do trato urinário inferior, o score do questionário da Bexiga Hiperativa e parâmetros urodinâmicos, como a taxa de fluxo urinário médio e o volume residual pós-miccional. Concluiu-se que havia melhorias em todos estes aspetos quando comparada a administração de Tansulosina com placebo, o que permitiu concluir que a Tansulosina é um tratamento efetivo para os sintomas do trato urinário inferior. Em termos de segurança, é referido que a Tansulosina foi bem tolerada, sendo os eventos adversos mais reportados boca seca, obstipação, náusea, dores abdominais, dispepsia, dores de cabeça, hipotensão ortostática, astenia e tonturas. Portanto, foi considerado que a Tansulosina é relativamente segura para utilização em mulheres. No entanto, referem que são necessários mais estudos a longo prazo para concluir sobre a sua segurança⁴⁶.

Encontrei também uma outra revisão de 2012, cujo objetivo era avaliar se a Tansulosina era uma opção válida no tratamento da Disfunção Miccional em mulheres. Nesta revisão analisou-se 7 ensaios comparando a efetividade da administração de Tansulosina *versus* a administração de placebo. É referido que houve uma melhoria do IPSS, da qualidade de vida e da qualidade do sono. No tratamento de mulheres com Disfunção Miccional houve também uma melhoria dos sintomas do trato urinário inferior e uma melhoria dos parâmetros urodinâmicos. Referem também que a Tansulosina foi geralmente bem tolerada por mulheres, já que é o antagonista dos recetores alfa-1 adrenérgicos associado a menos efeitos adversos relacionados com a pressão arterial⁴⁷.

Num estudo por Hajebrahimi *et al.*, em 2011, foi feita a comparação do uso de Tansulosina em comparação com um outro antagonista alfa-1 adrenérgico, a Prazosina, e chegou-se à conclusão que tinham eficácias idênticas, mas tinham preferência pela Tansulosina já que acarretava menos efeitos adversos e maior nível de satisfação do paciente⁴⁸.

Após toda esta pesquisa, chegámos à conclusão de que a Tansulosina poderia ser prescrita para uma doente do sexo feminino. No fim, validámos a prescrição normalmente.

Conclusão: Penso que o meu conhecimento enquanto farmacêutico foi fulcral neste contexto. O conhecimento da indicação da Tansulosina apenas para homens despertou-me o alerta e a minha capacidade de pesquisa bibliográfica e

de obtenção de informação obtida na faculdade permitiu-me chegar a informação concisa e específica. Permitiu-me descartar estudos que não seriam de interesse e focar-me apenas nos que tinham relevância neste contexto.

Atividade 5

Título: Prescrição de Alfuzosina a doente com Sonda Nasogástrica (SNG).

Contextualização: Num momento de validação de prescrições médicas com a Dra. Ana Salgueiro, deparamo-nos com uma prescrição que incluía Alfuzosina em MDD num doente com SNG.

Desenvolvimento/Intervenção: Esta prescrição tem um problema: todos os medicamentos com a substância ativa Alfuzosina disponíveis no mercado são comprimidos de libertação modificada ou comprimidos de libertação prolongada.

A SNG é um tubo de 90 a 100 cm que é inserida pelo nariz e termina no estômago. É utilizada para manter a ingestão de nutrientes quando esta é inadequada ou quando há um acesso restrito ao trato gastrointestinal, por exemplo devido a obstrução. Isto torna difícil a administração de certos fármacos. Embora seja possível a administração parentérica, que leva a 100% de absorção, a longo prazo isto deve ser evitável, pelo risco acrescido de infeções. Outras vias também são possíveis, como a transdérmica, bucal, retal ou tópica, mas são limitados os fármacos disponíveis neste tipo de formulações. Para muitos doentes, a SNG é o único meio de acesso entérico⁴⁹.

Aqui o farmacêutico tem um papel preponderante em avaliar se é possível um determinado medicamento ser administrado por SNG ou não. Na generalidade, os comprimidos podem ser administrados visto que são produzidos por compressão ou granulação a húmido, não havendo uma perda de funcionalidade do comprimido. Para estes serem corretamente administrados, têm obrigatoriamente de ser triturados e dispersos em água.

No entanto, os comprimidos de libertação modificada e de libertação prolongada não podem ser administrados por SNG⁴⁹. Os comprimidos de libertação modificada e prolongada estão formulados para libertar o seu conteúdo de uma forma constante ao longo do tempo. Seguem tendencialmente uma cinética de ordem 0 de libertação⁵⁰. Os sistemas de difusão controlada podem ser sistemas de reservatório, onde o fármaco está no núcleo do comprimido, estando coberto

por uma camada polimérica por onde o fármaco vai saindo constantemente, ou sistemas de matriz, onde o fármaco está uniformemente distribuído num polímero sólido⁵¹. Ao triturarmos estes comprimidos, vamos estar a destruir estes polímeros, anulando a capacidade de libertar de uma forma constante o comprimido. Ao triturarmos vamos alterar o perfil farmacocinético do comprimido e pode resultar na administração de uma dose excessiva e em efeitos secundários⁴⁹. Deparamo-nos então com um PRM do tipo 4, isto é, há uma falta de condições do doente para este medicamento⁴².

Deste modo, entrámos em contacto com o médico e informámos do problema. O médico então informou-nos que o doente já tinha retirado a SNG, não havendo nenhuma alteração a fazer na prescrição.

Conclusão: Nesta situação, senti que o conhecimento de tecnologia farmacêutica foi de extrema importância. Todas as formas farmacêuticas são diferentes e os farmacêuticos, mais do que ninguém, sabem das aplicações e limitações de cada uma. Se o desfecho tivesse sido diferente e o doente estivesse mesmo com SNG e a fazer Alfuzosina, poderia ter resultado numa sobredosagem e potencialmente num agravamento da saúde do doente.

PARTE 2

Projetos Desenvolvidos

1º Projeto: A utilização dos Análogos do *Glucagon-Like Peptide-1* na perda de peso (Foco: Liraglutido)

1. A Obesidade

Há alguns séculos, a obesidade era considerada um sinal de riqueza e prosperidade. Em tempos de muita fome e pobreza, quem tinha um peso acima da média era reconhecido como uma pessoa abastada e de valor⁵². A obesidade era rara até aos anos 60; no entanto, começou rapidamente a aumentar a partir dos anos 70⁵³. À medida que o estilo de vida melhora, também a obesidade começa a alcançar uma prevalência preocupante por todo o mundo. Em 2019, segundo o Instituto Nacional de Estatística (INE), 53,6% da população portuguesa, com mais de 18 anos, tinha excesso de peso ou obesidade⁵⁴.

As consequências da obesidade variam desde debilitantes e não fatais (tendo efeitos menores na qualidade de vida), até um potencial risco de morte⁵⁵. Mari *et al.* define obesidade como “uma condição patológica acompanhada por uma deposição de gordura excessiva em comparação com os valores esperados para a estatura, idade e sexo”⁵⁶, isto é, com um IMC acima de 30. É uma disfunção do organismo com origens diversas, podendo ser devida a estímulos ambientais, predisposição genética ou uma combinação de ambos⁵³. Este excesso de gordura corporal pode prejudicar o organismo humano, podendo modificar várias funções vitais:

- A obesidade leva a um aumento do débito cardíaco. Devido à maior necessidade metabólica (resultante do excesso de massa corporal), há um aumento do volume de sangue, levando a um maior enchimento do ventrículo esquerdo, aumentando o volume sistólico^{53, 57}. No início, este equilíbrio consegue ser mantido; no entanto, eventualmente o coração deixa de o conseguir suportar o *stress* excessivo, levando a insuficiência cardíaca⁵³;
- A obesidade altera a capacidade pulmonar e ventilatória. O aumento do peso sobre a caixa torácica ou abdómen endurece a parede torácica e esta torna-se menos complacente, alterando o controlo sobre a

respiração. Isto pode provocar dispneia, um sintoma muito comum nos obesos⁵³;

- O excesso de peso provoca um esforço adicional nas articulações de carga, o que pode levar à degeneração da cartilagem e, posteriormente, a osteoartrite⁵³;
- As respostas imunes encontram-se alteradas na obesidade, com sobre-estimulação de umas e supressão de outras. Além disto, o adipócito liberta a leptina, uma hormona que aumenta a resposta inflamatória, que pode levar a aterosclerose⁵⁶. O adipócito também liberta TNF- α , podendo levar a doença cardiovascular, resistência a insulina, Doença de Crohn e Linfoma de Hodgkin⁵⁸;
- A obesidade pode levar a alteração de funções endócrinas, como o aumento de produção de ácidos gordos livres, maior produção de glucose, entre outros⁵³.

Uma alimentação saudável e exercício físico regular podem diminuir a massa corporal (diminuindo o IMC) e, conseqüentemente, atenuar as complicações da obesidade, sendo por isso medidas recomendadas a todos os indivíduos. No entanto, em muitos casos, as alterações do estilo de vida não são suficientes. Devido a predisposição genética ou outras patologias, tornam-se necessárias outras intervenções com o objetivo de evitar as complicações da obesidade.

Além desta abordagem comportamental, existem fármacos que demonstram um impacto favorável nas comorbilidades e na saúde geral do paciente obeso, com a vantagem de não serem muito dispendiosos. Existem dois grupos de fármacos disponíveis: os que são específicos para os adipócitos e que podem agir periféricamente para reduzir a absorção das gorduras da dieta; e os que têm como efeito secundário a perda de peso⁵⁹.

No primeiro grupo, existe o Orlistato, que reduz a absorção de gorduras em 30%, ao inibir as lípases pancreática e gástrica⁵⁹, verificando-se uma diminuição da massa corporal em 5 a 10% em ensaios randomizados⁶⁰.

No segundo grupo, existe a Metformina, uma biguanida indicada para o tratamento da Diabetes Mellitus do Tipo 2 (DM2) em doentes com excesso de peso⁶¹. Em doentes com DM2 verifica-se uma ligeira perda ponderal⁶² e

alguma proteção cardiovascular⁶³, mas em indivíduos não-diabéticos os efeitos são mínimos⁵⁹.

Existem ainda fármacos com ação central, como alguns derivados da anfetamina (benzofetamina, fentermina, etc.). Estes têm um efeito simpaticomimético, estimulando os neurónios a manter uma alta concentração de dopamina e norepinefrina, levando a supressão do apetite. Estes últimos estão apenas aprovados para uso a curto prazo⁶⁴.

Alguns antidepressivos, como o Bupropiom e a Fluoxetina, ainda se encontram em avaliação quanto aos efeitos na perda de peso, mas ainda não foram aprovados para este efeito⁶⁵.

A classe de fármacos com maior interesse neste segundo grupo (fármacos que têm como efeito secundário a perda de peso) é a classe dos análogos do *Glucagon Like Peptide-1* incretínicos, tais como o Exenatido e o Liraglutido. A sua utilização na obesidade irá ser abordada de seguida.

Quando os métodos dietéticos e farmacológicos não se revelam suficientes, a cirurgia bariátrica surge como uma opção terapêutica na obesidade mórbida. Esta intervenção cirúrgica permite uma grande contribuição para a perda de peso e redução das comorbilidades, quando comparada com métodos não cirúrgicos⁶⁶. No entanto, a cirurgia bariátrica só deve ser proposta em indivíduos com IMC>40 ou IMC>35 com comorbilidades de alto risco⁵².

2. *Glucagon-Like Peptide-1* (GLP-1)

De acordo com estudos recentes, durante uma refeição, desencadeiam-se sinais inibitórios gastrointestinais que eventualmente contrariam os sinais positivos gustatórios, promovendo a saciedade, isto é, o fim da refeição. Enquanto que alguns destes sinais contactam com o cérebro diretamente através de mecanismos endócrinos, a maior parte destes sinais de saciedade alcançam-no através da estimulação de recetores nos terminais dendríticos do nervo vago, nervo que inerva o tubo digestivo. Já que estes recetores se encontram muito próximos das células endócrinas, acredita-se que os sinais de saciedade advindos do trato gastrointestinal atuem principalmente por um mecanismo parácrino⁶⁷. Vários estudos concluíram que a ablação dos

aferentes vagais atenua a resposta inibitória da ingestão de comida proveniente dos diversos sinais de saciedade do TGI⁶⁸.

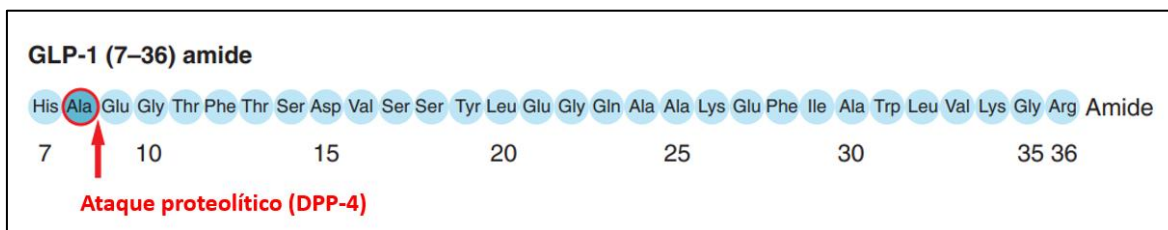


Figura 1 - Estrutura do GLP-1 (com indicação do local de ataque da DPP-4)⁶⁹

O *Glucagon-like Peptide-1* (GLP-1) é uma hormona produzida em 3 locais:

- Nas células L, células endócrinas existentes no intestino delgado e grosso, com predominância no íleo e cólon⁷⁰. Estas células, na presença de péptidos, carboidratos e gorduras (resultantes de uma refeição) sintetizam e secretam o GLP-1^{71, 72};
- Nas células α pancreáticas, como resposta a hiperglicemia⁷⁰;
- No cérebro, sendo produzido e secretado nos neurónios do Núcleo do Trato Solitário (NTS)⁷⁰.

Nos 3 locais, a hormona é produzida através da clivagem proteolítica do proglucagon⁷⁰.

O GLP-1, secretado ao nível periférico, consegue atravessar a Barreira Hemato-Encefálica (BHE), podendo atuar diretamente em recetores do GLP-1 (GLP-1R) existentes no cérebro.

A secreção periférica de GLP-1 também pode influenciar a secreção ao nível do cérebro por mecanismos parácrinos. Ou seja, a hormona pode atuar nos GLP-1R expressos nos terminais dendríticos dos ramos celíaco e gástrico do nervo vago, levando a excitação vago. Esta excitação vai estimular os neurónios do NTS com sinalização glutamatérgica, levando à libertação de GLP-1 no cérebro⁷⁰.

No entanto, o tempo de semi-vida do GLP-1 é de cerca de 2 minutos, já que este é rapidamente degradado pela enzima Dipeptidil Peptidase-4 (DPP-4)⁷². Esta enzima cliva o GLP-1, retirando um resíduo de prolina ou alanina. A enzima é expressa em diversos órgãos, como o rim, fígado, pâncreas, intestino, vasos sanguíneos e cérebro, sendo que o principal metabolizador a

nível periférico é o fígado. Dado o seu curto tempo de semi-vida, pensa-se que o mecanismo de ação endócrino seja pouco relevante, devido à rápida degradação periférica pela DPP-4, impedindo que o GLP-1 alcance o cérebro em concentrações relevantes⁶⁷.

Os GLP-1Rs estão presentes nas células das ilhotas pancreáticas, nas células exócrinas pancreáticas, no sistema nervoso autónomo e entérico, vasos sanguíneos, nódulo sinoatrial, etc⁷³.

O GLP-1 tem os seguintes efeitos:

- Potencia a secreção de insulina pelas células β e inibe a secreção de glucagon pelas células α das ilhotas pancreáticas. O seu efeito é dependente da glucose, isto é, apenas quando a glicémia está elevada é que estes fármacos são mais ativos. Isto minimiza o risco de hipoglicemia⁷³. Este efeito estimulante da secreção da insulina é conhecido por “efeito incretínico”⁷¹. O GLP-1 inibe ainda a morte das células β , induz a sua proliferação e a sua expansão;
- Reduz a ingestão de comida e promove perda de peso. Atrasa o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal⁷², permitindo que o ritmo de absorção de glucose se aproxime do seu ritmo de utilização⁷⁴;
- Inibe a produção hepática de glucose e reduz o conteúdo lipídico do fígado⁷⁵;
- Promove o ritmo lipolítico em adipócitos humanos *in vitro*⁷⁶;
- Interage com os GLP-1R ao nível de certas zonas do núcleo dorsomedial do hipotálamo, núcleo parabraquial, entre outras, zonas estas que estão fortemente associadas à ingestão de comida e ao peso corporal⁷².

Pelo seu efeito no controlo da glicémia, foram pesquisados análogos do GLP-1 para o tratamento da DM2. Verificou-se que ao potenciar o efeito do GLP-1 se obtinha um melhor controlo da hiperglicemia pós-prandial e supressão do glucagon. Devido ao curto tempo de semi-vida do GLP-1, foram também feitos estudos para tentar colmatar esta falha.

3. Os análogos do GLP-1

Neste documento, vão ser abordados 5 análogos do GLP-1: Exenatido, Lixisenatido, Dulaglutido, Albiglutido, Semaglutido e Liraglutido. Estes análogos foram desenvolvidos com base em diferentes moléculas, o que faz com que tenham diferentes tempos de semi-vida. Assim, estes podem ser classificados em ação curta e ação longa. Os análogos de ação curta levam a flutuações maiores da concentração plasmática do GLP-1 quando administrados em intervalos regulares, enquanto que os análogos de ação longa permitem uma ativação do recetor de GLP-1 mais constante, com menos variações⁷⁷.

3.1. Análogos de Ação Curta

Os análogos do GLP-1 de ação curta são o Exenatido e o Lixisenatido.

3.1.1. Exenatido

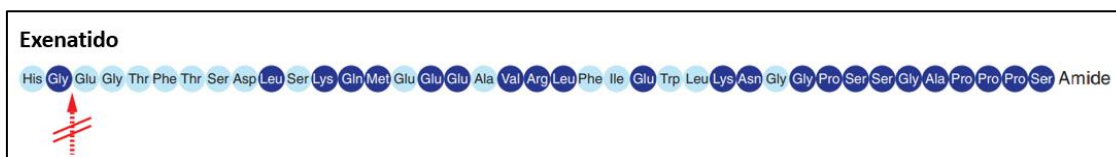


Figura 2 - Estrutura do Exenatido⁶⁹

O primeiro análogo do GLP-1 aprovado para uso clínico foi o Exenatido⁷⁸, aprovado na Europa em 2006. O Exenatido, molécula sintética, tem uma estrutura idêntica à exendina-4, um peptídeo semelhante ao GLP-1 existente na saliva do monstro-de-gila (*Heloderma suspectum*)⁷⁴. Estruturalmente, é um péptido com 39 aminoácidos, com 53% de homologia com o GLP-1, o que o torna mais resistente à DPP-4. Esta vantagem confere-lhe uma extensão do tempo de semi-vida para 2,4 horas, sendo considerado um análogo de ação curta. Através de vários ensaios clínicos, chegou-se à conclusão que o Exenatido leva a:

- Redução da ingestão de comida (efeito anoréxico)⁷⁹ - este mecanismo envolve processos complexos neurológicos e hormonais, não estando ainda completamente apurado;
- Menor esvaziamento gástrico, reduzindo o pico pós-prandial de glicose;
- Náuseas, que, embora sejam o principal efeito adverso, podem ter impacto na diminuição da ingestão alimentar

Foi inicialmente aprovado como terapia para pacientes com DM2 que não respondiam a metformina ou sulfonilureias, com administração bidiária⁸⁰. Além deste efeito na glicémia, nos ensaios clínicos, detetaram-se reduções significativas na massa corporal, devido ao efeito supressor do apetite⁸¹. A perda de peso média observada é de 2kg a 3kg⁸². No entanto, as náuseas, leves a moderadas, dificultam a adesão à terapêutica. Verificaram-se náuseas em 40-60% dos pacientes e vômitos em 10%⁸³. Também se detetaram anticorpos anti-exenatido em 40-60% dos pacientes. Embora não tivesse um efeito drástico na eficácia do Exenatido, notou-se que, em pacientes com altas concentrações destes anticorpos, os efeitos na redução da glicemia eram significativamente menores do que nos pacientes com baixas concentrações dos anticorpos.

O Exenatido encontra-se comercializado em Portugal, sob o nome Bydureon®, indicado para melhorar o controlo glicémico em doentes com DM2⁸⁴.

3.1.2. Lixisenatido

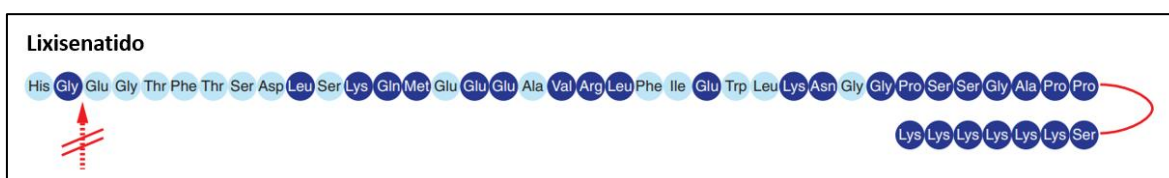


Figura 3 - Estrutura do Lixisenatido⁶⁹

O Lixisenatido, introduzido em 2013, tal como o Exenatido, é baseado na estrutura da exendina-4, diferindo apenas na deleção de um resíduo de prolina e na adição de 6 resíduos de lisina no terminal carboxi⁶⁹. O seu tempo de semi-vida aumentou para 3 horas e foi utilizado para o tratamento de DM2 com administração única diária⁷⁸, porque, embora seja de curta duração, conclui-se

que os efeitos hipoglicémicos não tinham uma discrepância relevante se fosse administrado duas vezes por dia.

Com a administração de Lixisenatido uma vez por dia, os efeitos na perda de peso foram semelhantes aos efeitos do Exenatido. No entanto, a ocorrência de náuseas foi notavelmente menor⁸⁵.

O Lixisenatido não está de momento aprovado em Portugal.

3.2. Análogos de Ação Longa

Os análogos do GLP-1 de ação longa são o Dulaglutido, o Albiglutido, o Semaglutido e o Liraglutido (a ser abordado no ponto 4).

3.2.1. Dulaglutido

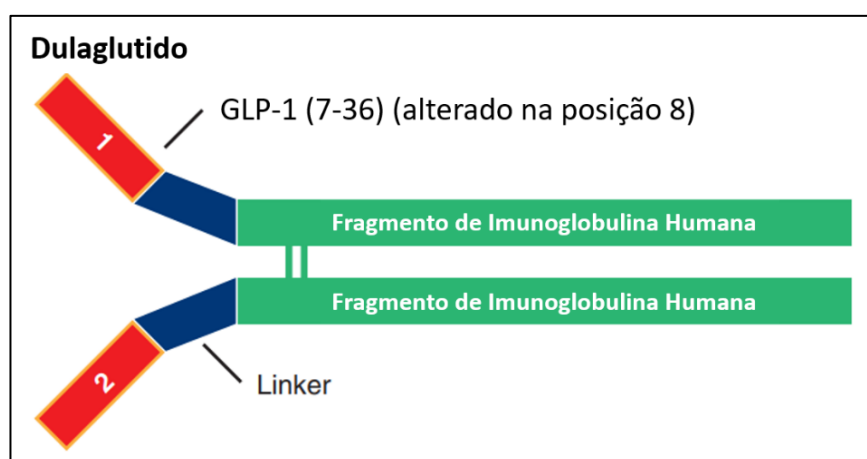


Figura 4 - Estrutura do Dulaglutido⁶⁹

O Dulaglutido é um dímero sintético complexo entre o GLP-1 e a Imunoglobulina G humanos. É composto por duas moléculas idênticas ao GLP-1, ligadas por cadeias dissulfeto entre elas, e ligadas covalentemente a uma IgG modificada⁸⁶. Esta estrutura complexa confere ao Dulaglutido um aumento significativo do tempo de semi-vida para 90 horas, possibilitando uma administração semanal⁷⁸. Identificou-se uma diminuição da massa corporal entre 1 e 3 kg, sendo a perda ponderal semelhante ao Exenatido⁸⁷. Foram identificadas náuseas em apenas 13,8% dos doentes e não está reportada a

formação de anticorpos. No entanto, evidenciou-se um aumento do ritmo cardíaco em 1,3 - 4,6 bpm⁷⁷.

O Dulaglutido encontra-se aprovado em Portugal, sob o nome comercial Trulicity®, indicado para o tratamento de DM2 em adultos⁸⁸.

3.2.2. Albiglutido

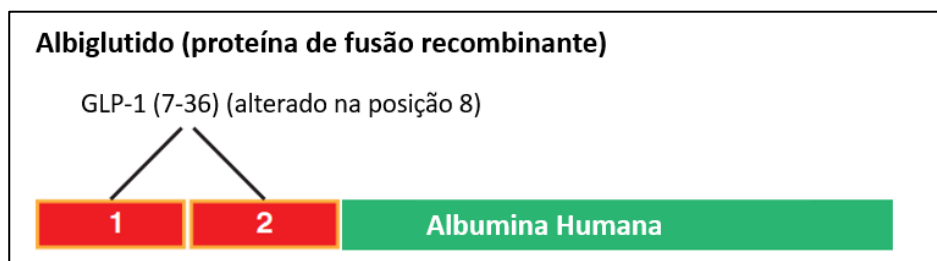


Figura 5 - Estrutura do Albiglutido⁶⁹

O Albiglutido, tal como o Dulaglutido, é uma proteína recombinante, consistindo em 2 cópias de GLP-1 humano em série ligadas covalentemente a albumina humana⁷⁸. A resistência à degradação pela DPP-4 deve-se à substituição de um único aminoácido⁷⁷, apresentando um tempo de semi-vida está entre os 6 e 8 dias. Devido ao maior tamanho da molécula, estima-se que o Albiglutido não afete tanto o Sistema Nervoso Central como os outros análogos mais pequenos⁷⁷. A ocorrência de náuseas foi a menor entre todos os análogos do GLP-1⁸⁹. O Albiglutido também permitiu uma modesta perda ponderal, rondando os 11,21kg⁹⁰.

O Albiglutido não se encontra aprovado em Portugal de momento.

3.2.3. Semaglutido

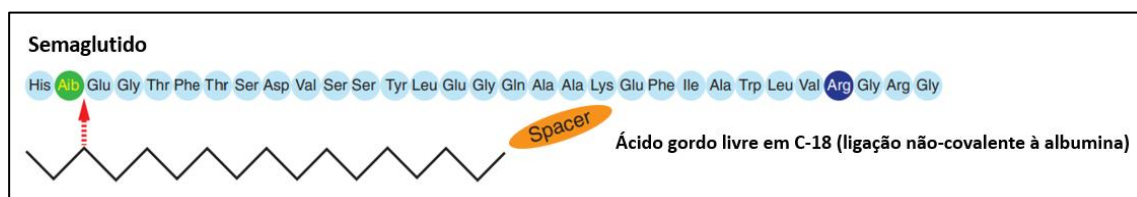


Figura 6 - Estrutura do Semaglutido⁶⁹

O Semaglutido é considerado um análogo do GLP-1 de nova geração, devido ao seu longo tempo de semi-vida comparado com os outros análogos. Em termos estruturais, inclui 2 substituições na posição 8 (alanina para ácido alfa-

aminobutírico) e 34 (lisina para arginina), acilação da lisina na posição 26 com um *linker* de ácido glutâmico e uma cadeia de ácidos gordos diacídica no C-18. A substituição na posição 8 torna o semaglutido resistente à degradação pela DPP-4, enquanto que o *linker* promove a ligação à albumina. Estas alterações conferem ao Semaglutido um tempo de semi-vida de 183 horas, sendo administrado semanalmente⁹¹.

Em Portugal, encontra-se sob o nome comercial Ozempic®, estando indicado para o tratamento de DM2⁹².

4. O Liraglutido

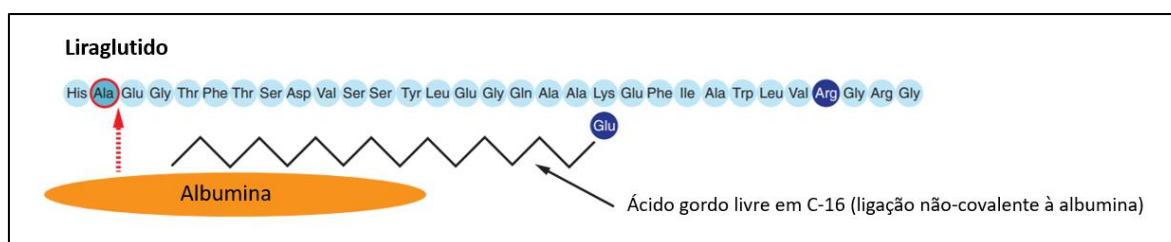


Figura 7 - Estrutura do Liraglutido⁶⁹

A Novo Nordisk® desenvolveu o Liraglutido, outro agonista dos recetores do GLP-1 de ação longa. O Liraglutido tem uma homologia estrutural de 97% com o GLP-1 humano, mas foi feita uma substituição de um aminoácido na posição 34 (uma lisina em vez de arginina) e adição de uma fração lipofílica na lisina na posição 26⁹³. Esta alteração permite ao Liraglutido ligar-se a proteínas plasmáticas, diminuindo a sua absorção e tornando-o mais resistente à degradação^{93, 94}. A sua grande homologia com o GLP-1 humano confere ao Liraglutido uma imunogenicidade baixa⁹⁵.

Em 2009 foi aprovado pela Agência Europeia do Medicamento (EMA) para o tratamento da DM2 através de uma injeção diária subcutânea. Num estudo que comparava o Exenatido com o Liraglutido, descobriu-se que o Liraglutido provocava uma maior redução na Hemoglobina Glicada, na pressão arterial sistólica, glicémia em jejum, entre outros⁹⁶.

4.1. Farmacocinética

4.1.1. Absorção

O Liraglutido é lentamente absorvido após a injeção subcutânea, com um $t_{\max}$ (tempo para atingir a concentração plasmática máxima) de aproximadamente 12 horas e com uma biodisponibilidade absoluta de 55%⁹⁷. A sua absorção é semelhante quando administrado no abdômen, coxa ou braço.

4.1.2. Distribuição

A sua alta ligação a proteínas plasmáticas (como a albumina), em cerca de 98%⁹⁸, leva a um volume de distribuição baixo (com uma dosagem de 3 mg, num indivíduo com 100kg, o volume de distribuição é 20-25L)⁹³.

4.1.3. Metabolização

O maior tempo de semi-vida do Liraglutido é alcançado de três formas: tem a capacidade de formar heptâmeros em solução, tem estabilidade à degradação pela DPP-4⁹⁹ e capacidade de se ligar às proteínas plasmáticas. A adição da fração lipofílica (palmitato) na posição 26, utilizando um ácido γ -glutâmico como espaçador, facilita a ligação não-covalente à albumina, permitindo ao Liraglutido escapar à filtração glomerular. Estes três fatores possibilitam um tempo de semi-vida de cerca de 13 horas, em oposição aos 2 minutos do GLP-1¹⁰⁰.

O Liraglutido é completamente metabolizado, não havendo um único órgão dominante como principal metabolizador⁴⁶.

4.1.4. Eliminação

O tempo de semi-vida é de aproximadamente 13 horas, com uma *clearance* entre 0,9 – 1,4 L/h. Isto permite que o Liraglutido tenha uma administração diária⁹⁸.

4.2. Farmacodinâmica

Em 2007 completou-se o “Liraglutide Effect and Action in Diabetes” (LEAD), programa que incluiu 6 ensaios clínicos de fase 3, conduzidos em mais de 600 locais, em 40 países e envolvendo mais de 4000 doentes. Teve como objetivo avaliar os efeitos do Liraglutido no controlo glicémico, no peso, na função das células β , na pressão arterial e no perfil lipídico, além da sua segurança e tolerabilidade. Embora tenha sido terminado em 2007, dois ensaios ainda estão a decorrer (o LEAD 3 e 6)¹⁰¹.

Foi explorada a eficácia e segurança do Liraglutido em monoterapia comparado com a Glimepirida (LEAD 3), em terapêutica combinada (com Glimepirida e Metformina, LEAD 1 e 2 respetivamente), em terapêutica tripla (com Metformina e Rosiglitazona – LEAD 4 – e Metformina e uma Sulfonilureia – LEAD 5) e em comparação com o Exenatido (LEAD 6)¹⁰¹.

Concluiu-se, ao longo dos estudos, que o Liraglutido é bastante eficaz no controlo glicémico, mais eficaz que o Exenatido. Relativamente a perda de peso corporal, não se encontrou uma diferença significativa (-3,2kg no Liraglutido e -2,9kg no Exenatido). Revelou-se bem tolerado com uma baixa incidência de náuseas¹⁰¹.

4.3. Tolerabilidade

No geral, o Liraglutido é bem tolerado, tanto por pacientes mais jovens, como por idosos, com um baixo risco de hipoglicemia. No entanto, devido ao seu efeito ao nível do TGI, não surpreende que alguns efeitos adversos como náuseas passageiras e vômitos, sejam reportados. Um ensaio clínico permitiu concluir que as náuseas passageiras são o principal efeito adverso do tratamento com o Liraglutido, sendo que na maioria dos pacientes (>90%) as náuseas dissiparam-se após cerca de 4 semanas¹⁰².

4.4. Segurança

A incidência de efeitos adversos sérios ao longo de vários ensaios clínicos foi baixa e comparável com o placebo, sendo que variou entre 3 e 5% dos pacientes¹⁰².

Em ensaios clínicos de fase 4, observaram-se casos esporádicos de pancreatite em pacientes sob tratamento com Liraglutido. No entanto, verificou-se que a incidência de pancreatite é maior em pacientes com DM2, quando comparada com a população geral. Este resultado pode explicar que a maior incidência de pancreatite se deve ao facto de serem doentes diabéticos, não havendo uma relação direta provável entre a toma de Liraglutido e a sua ocorrência.

Relativamente a gravidez e amamentação, não se sabe se o Liraglutido é excretado no leite materno, sendo aconselhada a sua descontinuação aquando do nascimento do bebé¹⁰³.

4.5. Interações medicamentosas

Estudos *in vitro* confirmaram que a ligação do Liraglutido à albumina não é afetada na presença de outros fármacos ligantes à albumina. Além disto, visto que a concentração alcançada pelo Liraglutido no sangue (até 25 – 50 nM) é muito menor que a normal concentração plasmática de albumina (entre 500 e 700 µM), é pouco provável que seja afetada pelo transporte de outros fármacos ou até que afete o transporte dos mesmos⁹⁴.

4.6. Saxenda® e Victoza®

Em Portugal, o Liraglutido encontra-se comercializado com a designação Saxenda® e Victoza®, ambos sob a forma de solução injetável em caneta pré-cheia com a dosagem 6 mg/ml. Analisando os RCMs de ambos, descobre-se um facto interessante: embora sejam o mesmo fármaco e tenham a mesma dosagem, o Saxenda® está indicado para o “controlo de peso em doentes adultos ou adolescentes com mais de 12 anos de idade”, associado a um IMC

elevado (obesidade ou excesso de peso associado a comorbilidade), enquanto que o Victoza® está indicado para DM2 descontrolada¹⁰⁴.

4.7. Liraglutido VS Outros Análogos do GLP-1

É importante comparar os efeitos entre o Liraglutido e os restantes análogos do GLP-1, para podermos aferir do seu potencial terapêutico para a obesidade.

Zin Z. Htike *et al.* realizaram uma revisão sistemática onde avaliaram a eficácia e segurança dos análogos do GLP-1. Em termos de perda ponderal, o Liraglutido obteve os melhores resultados (1,96kg), seguido do Exenatido (1,67kg), Dulaglutido (1,57kg), e por fim Lixisenatido (0,78kg). Embora haja diferenças, estas não são consideradas clinicamente relevantes. Não foram fornecidos dados sobre o Albiglutido nem Semaglutido.

Em termos de segurança, todos revelaram um potencial risco de hipoglicemia e de efeitos adversos gástricos. O Liraglutido revelou melhor segurança e tolerabilidade entre os análogos de ação longa¹⁰⁵.

Além disto, analisando o LEAD 6, estudo clínico onde se compara os efeitos entre o Liraglutido e Exenatido, concluímos que o Liraglutido leva a uma maior variação da Hemoglobina Glicada (-1,12% vs -0,79% com o Exenatido), a uma maior perda de peso (-3,2kg vs -2,9kg com o Exenatido) e que é mais seguro, havendo menos eventos de hipoglicemias por sujeitos por ano¹⁰¹.

5. Conclusão

Como é do conhecimento geral, a obesidade é um grave problema de saúde pública dos países desenvolvidos, daí a necessidade emergente de se desenvolverem medidas para o seu tratamento e controlo. Assim sendo, os análogos da hormona incretínica GLP-1 surgem como uma intervenção terapêutica.

Além dos inúmeros benefícios dos análogos do GLP-1 no tratamento da DM2, estes fármacos apresentam também um papel cada vez mais relevante na intervenção em indivíduos obesos devido à sua promissora capacidade de

supressão do apetite. Embora todos tenham, no geral, um bom perfil farmacocinético e uma boa tolerabilidade, há preferência pelos análogos de ação longa, devido à sua toma diária ou semanal.

O Liraglutido revelou ser o que mais impacto tem na perda ponderal, embora a diferença não seja clinicamente relevante. Demonstrou a melhor tolerabilidade e segurança entre os análogos de longa ação e é o único aprovado em Portugal para o controlo de peso, sob o nome comercial Saxenda®.

Embora a terapêutica com os análogos do GLP-1 seja eficaz, estes fármacos não são a primeira linha de tratamento da obesidade. Apesar de tudo o referido até então e dos inúmeros benefícios destas intervenções terapêuticas, manter hábitos de exercício físico regular e de alimentação saudável constituem medidas de grande relevância que deve sempre ser recomendadas a todos os indivíduos, independentemente do tratamento adicional, com o objetivo de aumentar a sua qualidade de vida e evitar ao máximo complicações futuras.

2º Projeto: Uso da Toxina Botulínica para correção de Hérnias Abdominais

1. Hérnias Abdominais

Desde tempos antigos que as hérnias abdominais são descritas, sendo que são frequentemente causa de doença. Mesmo que a maioria das hérnias abdominais sejam assintomáticas, podem desenvolver complicações agudas, precisando de intervenção cirúrgica¹⁰⁶. Em termos sintomáticos, as hérnias podem apresentar desde um pequeno desconforto até obstrução séria do intestino e estrangulamento¹⁰⁷, sendo os principais sintomas dor abdominal, vômitos e distensão¹⁰⁶. No exame físico, poder-se-á detetar uma massa na parede abdominal firme e macia.¹⁰⁶

A reparação de hérnias é das cirurgias mais realizadas nos Estados Unidos da América. Durante os anos 80, foram realizadas cerca de 400 000 intervenções por ano¹⁰⁸.

A hérnia abdominal pode ser de vários tipos: inguinal, femoral, umbilical, epigástrica, incisional, lombar, entre outros¹⁰⁹. A maioria das hérnias resulta de perda da integridade dos músculos da parede abdominal¹¹⁰, havendo uma protusão de parte do conteúdo abdominal para além da parede abdominal¹⁰⁹. O tamanho do conteúdo que sai (divertículo) pode variar desde uma pequena porção de peritoneu até uma porção de um órgão, como um rim.¹⁰⁹ Quando o conteúdo sai, este vai continuar a aumentar o seu tamanho devido ao aumento da tensão da parede abdominal.¹¹¹

Hérnias ventrais constituem cerca de 10% das hérnias. Uma hérnia redutível corresponde a uma hérnia cujo divertículo pode ser manualmente

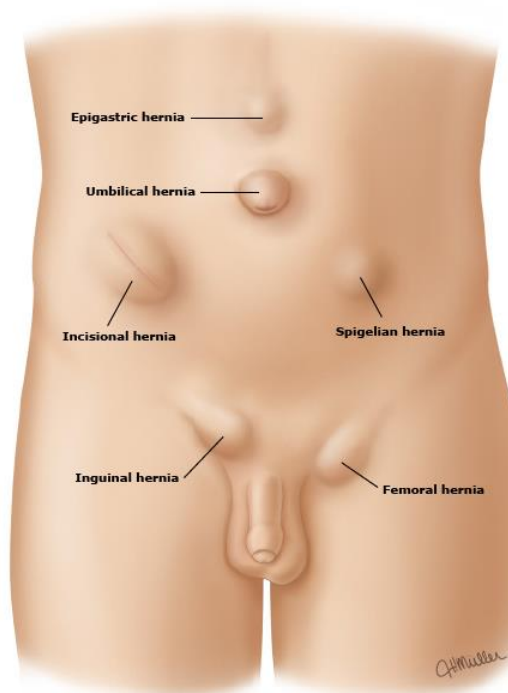


Figura 8 - Representação dos vários tipos de hérnias

inserido no abdómen, e uma hérnia irreduzível ou encarcerada não pode ser manualmente inserida. Uma hérnia estrangulada ocorre quando o aporte vascular para o intestino é comprometido, resultando em isquemia¹⁰⁸.

No entanto, a correção de hérnias complexas é um desafio cirúrgico, tendo de se adaptar o método ao doente. A reparação da hérnia consiste na reintrodução do divertículo para dentro da cavidade abdominal, sendo necessária uma prótese aplicada na cirurgia para imobilizar o intestino. Com a evolução tecnológica das próteses e das técnicas de separação de componentes, têm apenas havido pequenas melhorias. A morbidade, apesar dos avanços, mantém-se alta. A cada tentativa de correção falhada, aumenta também exponencialmente a morbidade. Isto deve-se ao facto de, para ser possível uma redução do deslocamento do intestino, é necessário um bom relaxamento da parede abdominal, de modo a poder-se estabilizar o divertículo com a prótese e diminuir a probabilidade de recidivas. Até agora, ainda não se encontrou um tratamento considerado *standard* para as hérnias abdominais¹¹².

2. A Toxina Botulínica

A Toxina Botulínica (TB) é produzida pelas bactérias anaeróbias *Clostridium botulinum*, *Clostridium butyrricum*, *Clostridium barati* e *Clostridium arentinensis*, entre outras espécies¹¹³. Esta toxina é desde há muitos anos usada com variados fins, quer estéticos, quer em patologias espásticas, quer em síndromes dolorosas.

A TB, cuja estrutura molecular é visível na imagem 2A, é um polipeptídeo com 150 kDa e está dividida entre a Cadeia Pesada (HC), com 100 kDa, e a Cadeia Leve (LC), com 50 kDa. A HC, por sua vez, é dividida entre terminal amino (HCN) e o terminal carboxi (HCC). Enquanto a porção HCN é homóloga entre os vários serotipos de TB, o HCC apresenta maior variabilidade. A ligação entre as duas cadeias é feita através de uma ligação não-covalente dissulfeto. Ao mesmo tempo, a LC tem uma região extremamente conservada denominada HEXXH, que consiste em repetidas endoproteinases de zinco¹¹⁴.

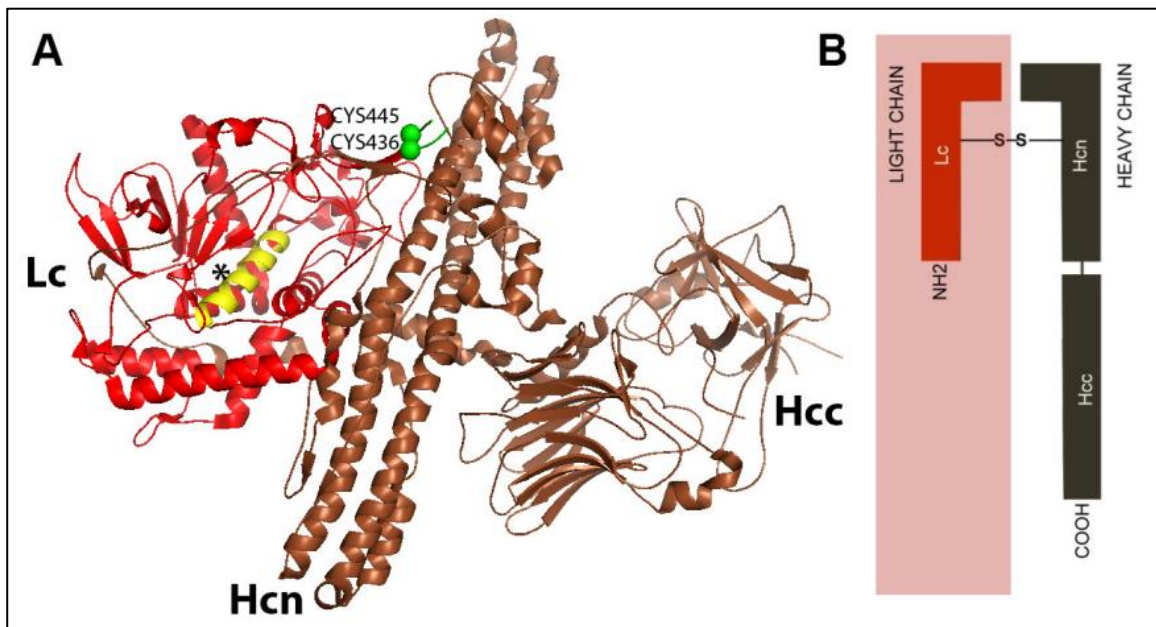


Figura 9A: Estrutura molecular tridimensional da Toxina Botulínica. O asterisco (porção amarela) representa a porção HEXXH; **9B:** Representação esquemática das Cadeias Leve e Pesada da Toxina Botulínica, juntamente com os terminais amino e carboxi.¹¹⁴

Assim, a LC age como um terminal catalítico, isto é, uma metaloprotease dependente do zinco que cliva proteínas específicas das SNAREs (**S**oluble **N**-ethylmaleimide-sensitive factor **A**ctivating Protein **R**eceptor)¹¹⁴, que são proteínas essenciais para os mecanismos de secreção e endocitose¹¹⁵. Na cadeia pesada, o HCC está envolvido na ligação da toxina ao recetor, enquanto que o HCN é responsável pela “translocação” (a ver mais à frente)¹¹³.

Os diferentes serotipos da TB são A, B, C, D, E, F e G. Apenas foram reportados casos de botulismo em humanos (intoxicação por TB) pela TBA, TBB, TBE e TBF, também podendo causar botulismo em animais. A TBC e TBD apenas causam botulismo em animais. Foram ainda identificados diferentes subtipos para cada um destes serotipos, que são não só diferentes estruturalmente, mas também diferentes ao nível da resposta toxicológica¹¹³.

3. Mecanismo de ação

A TB interfere na libertação periférica de acetilcolina nos terminais nervosos, induzindo paralisia flácida. Inicialmente, o terminal carboxi da Cadeia Pesada da TB liga-se ao recetor de membrana do terminal sinático - **A**. Aqui, interage com as proteínas membranares Sv2 (*Synaptic Vesicle Glycoprotein 2*) e Syt (Sinaptotagmina), resultando na sua internalização e encapsulação em vesículas

sináticas - **B**. Estas vesículas são então acidificadas com o influxo de íons H^+ através de bombas de prótons vesiculares - **C**, ativando as proteínas transportadoras de ACh na membrana das vesículas, que vão importar e concentrar ACh citosólica na vesícula - **D**. Neste ponto, na ausência de TB, as vesículas estão prontas para se fundir com a membrana pre-sináptica e libertar ACh para a fenda sinática. No entanto, a TB interfere com o processo de libertação¹¹³.

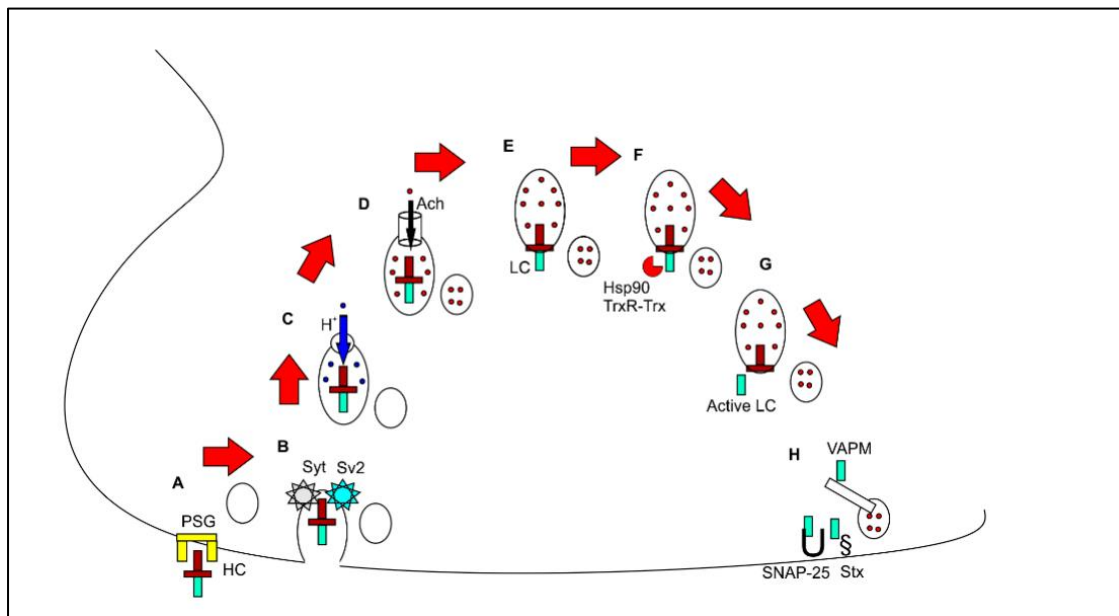


Figura 10 - Representação do mecanismo molecular da Toxina Botulínica¹¹³

Primeiramente, a LC desloca-se do interior das vesículas para o citoplasma, o que é facilitado pelo terminal N da HC (domínio de translocação) - **E**. A LC continua inativa enquanto está ligada ao resto da toxina. Depois da translocação, através da ação de enzimas de corte como a *Heat shock protein 90* e *Thioredoxin reductase-thioredoxin system*, a LC fica livre - **F e G**, que vai clivar e, consequentemente, inativar proteínas como as VAMP, SNAP25 e a syntaxina, que são essenciais para a libertação de ACh - **H**. Estas proteínas constituem um complexo denominado SNARE (**Soluble NSF (N-ethylmaleimide-sensitive fusion) Attachment Protein Receptor**) que medeia a fusão das vesículas que contêm os neurotransmissores com a membrana sinática¹¹⁶. Estas proteínas alvo são específicas para cada serotipo de TB. Ao inativar estas proteínas, a TB bloqueia a libertação de ACh, resultando em parálise química reversível dos músculos. A duração da parálise depende do tempo de semi-vida da LC e do tempo de *turnover* das proteínas SNARE¹¹⁷.

4. A utilização da Toxina Botulínica como auxílio na reparação de hérnias abdominais

A Toxina Botulínica já é usada em vários países do mundo como auxílio na correção de hérnias abdominais. O objetivo é administrar a Toxina Botulínica para depois intervir cirurgicamente. Pode ser através de laparoscopia, que é uma técnica cirúrgica minimamente invasiva, onde se insere um endoscópio transabdominal que permite observar os órgãos na cavidade abdominal e pélvica¹¹⁸. Pode ser também reparada através de meios robóticos. Num ensaio clínico randomizado, *Olavarria et al.* tentaram determinar se a reparação robótica envolvia menos tempo de hospitalização após a cirurgia comparando com a laparoscopia¹¹⁹. Chegou-se à conclusão de que não havia diferença no tempo de hospitalização, mas a duração da cirurgia quase duplicou e aumentou significativamente os custos hospitalares.

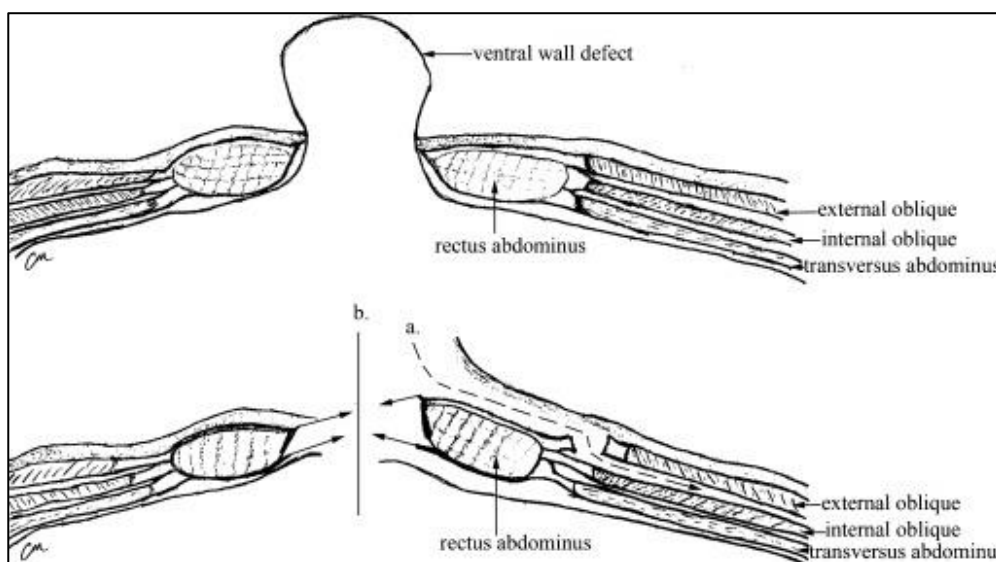


Figura 41 - Demonstração de uma hérnia ventral. É demonstrado também o plano de corte entre o oblíquo externo e interno

Na intervenção cirúrgica, quer seja por laparoscopia quer por meios robóticos, coloca-se uma prótese, uma rede de plástico (polipropileno ou poliéster), que vai, através de uma reação inflamatória entre a prótese e o tecido, criar um endurecimento que ajuda a manter o intestino no seu sítio. No entanto, a colocação de prótese apenas ajuda se juntarmos antes os músculos abdominais; o que aconteceria, se não os juntarmos, é que a rede iria eventualmente rebentar. Se as hérnias forem muito grandes e não se conseguir suturar os músculos abdominais para fechar a parede abdominal, realiza-se a Técnica de Separação

dos Componentes. Esta técnica baseia-se na dissecação lateral subcutânea, na fasciotomia lateral (corte da fáscia para aliviar pressão) do músculo reto abdominal e dissecação num plano entre os músculos oblíquos interno e externo¹²⁰. Esta incisão e abertura permitem então uma intervenção cirúrgica de modo a remover o divertículo. Posteriormente coloca-se então a prótese, se possível, junto ao músculo transverso, de modo à prótese ficar mais profunda. Segundo a Dra. Joana Correia, quanto mais próxima a prótese ficar da pele, maior é a probabilidade de haver isquemia da pele e outros problemas.

As forças biomecânicas da parede abdominal sob o efeito da Toxina Botulínica ainda não estão bem definidas¹²¹. No entanto, injetando a TB nos músculos abdominais vai levar a que se iniba reversivelmente a transmissão colinérgica, levando a uma paralisia flácida dos músculos. Isto conduz ao relaxamento dos músculos, ficando mais delgados e compridos, o que permite um melhor fecho da fáscia, reduzindo a tensão da reparação e diminuindo a pressão intra-abdominal (dois importantes fatores de risco para a recorrência)¹²².

Os efeitos clínicos são demonstrados a partir do 3º dia após a injeção intramuscular, alcançando-se o efeito máximo após 2-6 semanas da injeção. Este efeito é temporário, com recuperação neuronal completa entre 3 e 6 meses. A principal desvantagem da técnica é o tempo necessário até se identificarem os seus efeitos. A clivagem das proteínas do complexo SNARE, para prevenir a libertação das vesículas com a acetilcolina, demora vários dias a ser feita, obrigando à administração com, no mínimo, 2 semanas de antecedência para atingir o efeito máximo no dia da intervenção cirúrgica.

Uma vantagem adicional da utilização de Toxina Botulínica é a sua capacidade de modular a dor. Juntamente com os seus efeitos de paralisia, a TB inibe a libertação da Substância P (envolvida na inflamação e na sensação da dor)¹²³ e do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (potente vasodilatador)¹²⁴. Uma menor libertação destes fatores moduladores leva a uma menor necessidade de sedação e de analgesia.

Há estudos onde a TBA foi utilizada para: aumentar a analgesia; usar o relaxamento para aumentar o comprimento dos músculos oblíquos e facilitar a “separação dos componentes”, mas sem perder a integridade fascial da parede

abdominal; e diminuir a tração lateral, reduzindo a tensão antes e após a reparação cirúrgica¹²⁵.

Faisal *et al.* fizeram um estudo com o objetivo de avaliar o efeito da injeção de Toxina Botulínica A antes de intervenção cirúrgica no comprimento do músculo oblíquo e na sua grossura. Neste estudo, todos os pacientes tinham hérnias incisionais grandes e complexas, tendo sido sujeitos a uma injeção 2 semanas antes da cirurgia de 300 UI de TBA em 150 mL de soro fisiológico 0,9%¹²⁵.



Figura 12 - Tomografia Computarizada abdominal pré-operatória antes e após injeção de TBA¹²⁵

Na figura 5, verificou-se, após a aplicação de TBA, um aumento do comprimento dos músculos abdominais, permitindo uma aparência mais normal e uma maior abertura abdominal. Aumentou também o comprimento transversal da parede abdominal.

Foi formulada a hipótese de que, no caso da parede abdominal lateral, a perda do tônus muscular deixa o músculo mais fino e longo, o que facilita a aproximação à anatomia normal numa cirurgia, tornando mais fácil o procedimento. Esta técnica permitiu manter a integridade do músculo, o que se conferiu vantajoso.

A utilização de TBA trata-se de um uso *off-label*, visto que a correção de hérnias abdominais não consta do seu RCM. Sendo um uso *off-label*, o doente tem de assinar um consentimento informado onde consta que a indicação para a qual a TBA está a ser utilizada não consta do seu RCM.

5. Contexto do CHPVVC e da Dra. Joana Correia

No decurso da minha investigação sobre a aplicação da TB, tive a oportunidade de contactar com duas médicas de cirurgia geral: a Dra. Sónia Ribas e a Dra. Joana Correia, ambas especialistas do SNS. Facultaram-me uma boa perspetiva sobre a aplicação deste tipo de protocolo.

No CHPVVC, em conversa com a Dra. Sónia Ribas, consegui obter informações sobre o protocolo de administração da TB. Diluem 3 ampolas de 100U de Botox® em 150 mL de Soro Fisiológico a 0,9%. Posteriormente, faz-se a aplicação ecoguiada em 6 pontos do abdómen do doente, com doses de 8,3 mL, em cada um dos três músculos da parede abdominal (transverso, oblíquo interno e oblíquo externo). Agenda-se a cirurgia para aproximadamente 30 dias depois.

Informou-me a Dra. Joana Correia que, no seu procedimento cirúrgico, dilui 5 ampolas de Botox® em 100 mL a distribuir por 10 pontos no abdómen do doente, sendo também o objetivo injetar no músculo transverso oblíquo interno e externo. A cirurgia é realizada 4 a 6 semanas depois.

Ambos os protocolos são usados apenas em hérnias complexas, maiores que 10 cm, com rigidez fibrótica da parede abdominal e com perda de domicílio (com mais de 20% do intestino fora da cavidade abdominal). Realiza-se também uma Tomografia Computarizada (TAC) para avaliar a parede abdominal inicialmente (antes da administração da TB), no dia anterior à cirurgia e 1 ano após a cirurgia (para podermos avaliar quanto à probabilidade de recidiva).

Foi feito um estudo pela Dra. Joana Correia, avaliando a intervenção com toxina botulínica em 33 doentes com hérnias que preenchiam os requisitos anteriormente referidos. Nestes 33 doentes, em 20% dos casos a injeção de TB tornou a técnica de correção mais simples, já que permitiu um bom alargamento dos músculos abdominais. Ambas as médicas referem que não têm relatos de complicações subjacentes à injeção com TB, no entanto consideram-nas difíceis de avaliar. Referem nunca terem presenciado nenhuma reação alérgica (embora considerem que as mesmas poderão claramente ser possíveis), nenhum hematoma nem celulite da parede abdominal. Relatam apenas alguma dor no momento de administração.

6. Conclusão

A administração de Toxina Botulínica veio trazer uma grande ajuda para as cirurgias de correção de Hérnias Abdominais, quer pelo seu efeito no relaxamento da musculatura, quer pela sua capacidade de modular a dor. Provou ser uma “arma” potente para reduzir a morbilidade e a probabilidade de recidivas das mesmas cirurgias.

No entanto, o estudo sobre a Toxina Botulínica ainda não terminou. É ainda necessário perceber qual é a melhor dose, número de aplicações e intervalo entre a administração da Toxina Botulínica e a cirurgia, adicionando também que seria proveitoso aumentar o estudo na intervenção robótica.

Resta-me apenas deixar um profundo agradecimento à Dra. Sónia Ribas e à Dra. Joana Correia, por toda a informação cedida para esta pesquisa. Queria também agradecer à Dra. Ana Salgueiro por toda a orientação na redação desta pesquisa.

Conclusão Global

Passados 5 anos de formação em Ciências Farmacêuticas, considero uma vantagem termos oportunidade de pôr em prática tudo o que aprendemos. Os estágios demonstraram ser um ótimo meio de utilizar o conhecimento que ganhei, mas ao mesmo tempo mostrar-me que é necessário um estudo constante. Quer para estar a par das novas *guidelines* terapêuticas nos hospitais, quer para saber o que aconselhar na farmácia, o farmacêutico tem de estar constantemente atualizado e de ser proativo nesta sua busca do conhecimento.

No estágio na Farmácia Faria, aprendi imenso não só sobre aconselhamento farmacêutico, mas de relações interpessoais. Um farmacêutico não é um “computador que aconselha medicamentos”, é um ser humano. E como tal, a empatia e atenção são essenciais para um melhor aconselhamento e melhor satisfação das necessidades do doente. Aprendi imenso sobre o funcionamento de uma farmácia, desde a gestão de *stocks* até à faturação.

No estágio no CHPVVC, aprendi que o farmacêutico hospitalar tem uma responsabilidade importantíssima no que toca ao uso sensato do medicamento. Desde a validação da prescrição médica até ao controlo de estupefacientes, benzodiazepinas e psicotrópicos, o farmacêutico tem um papel preponderante ao assegurar que os medicamentos são utilizados apenas na quantidade necessária. Aprendi também sobre assuntos como a gestão de *stocks* e o controlo da infeção. Na redação dos projetos, conclui que o farmacêutico, além do seu vasto conhecimento sobre medicamentos, tem na sua mão “ferramentas” que lhe permitem ir mais além. Tem a capacidade de obter informação sobre temas desconhecidos, e sabe onde a procurar. Investiguei sobre os análogos do GLP-1, visto ter sido confrontado com eles na farmácia comunitária. Constatei que a sua utilização, embora recente, já tem bastante investigação científica a suportá-la. Conclui também que a utilização de medicamentos em regime *Off-Label*, como a Toxina Botulínica, tem de ter bastante suporte científico para ser utilizada por médicos, já que pode acarretar riscos.

Para concluir, o farmacêutico é, na minha opinião, um “canivete suíço”. Tem um conhecimentos sobre várias áreas da ciência diferentes (Química Orgânica, Química Inorgânica, Física, Microbiologia, Parasitologia, Toxicologia, etc.), o que lhe permite “saber um pouco de tudo”, isto é, ter um impacto notório em várias

áreas da Saúde. No entanto, em Portugal, o valor do farmacêutico ainda não é reconhecido o suficiente. É preciso lutar para elevar a profissão farmacêutica, sendo que esta luta passa por cada um de nós.

Referências Bibliográficas

- (1) VALORMED: Quem Somos. 2022. <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/> (accessed 16/06/2022).
- (2) Elliott, D. A. Hemodialysis. *Clin Tech Small Anim Pract* **2000**, 15 (3), 136-148. DOI: 10.1053/svms.2000.18297 From NLM.
- (3) Strid, H.; Simrén, M.; Johansson, A. C.; Svedlund, J.; Samuelsson, O.; Björnsson, E. S. The prevalence of gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure is increased and associated with impaired psychological general well-being. *Nephrol Dial Transplant* **2002**, 17 (8), 1434-1439. DOI: 10.1093/ndt/17.8.1434 From NLM.
- (4) Wu, M. J.; Chang, C. S.; Cheng, C. H.; Chen, C. H.; Lee, W. C.; Hsu, Y. H.; Shu, K. H.; Tang, M. J. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis* **2004**, 44 (2), 322-327. DOI: 10.1053/j.ajkd.2004.04.048 From NLM.
- (5) Shirazian, S.; Radhakrishnan, J. Gastrointestinal disorders and renal failure: exploring the connection. *Nat Rev Nephrol* **2010**, 6 (8), 480-492. DOI: 10.1038/nrneph.2010.84 From NLM.
- (6) Rhodes, F. A.; Carty, E. Laxatives: a rational approach to prescribing. *Br J Hosp Med (Lond)* **2014**, 75 Suppl 8, C114-118. DOI: 10.12968/hmed.2014.75.sup8.c114 From NLM.
- (7) Roerig, J. L.; Steffen, K. J.; Mitchell, J. E.; Zunker, C. Laxative abuse: epidemiology, diagnosis and management. *Drugs* **2010**, 70 (12), 1487-1503. DOI: 10.2165/11898640-000000000-00000 From NLM.
- (8) Resumo das Características do Medicamento: Bekunis 5 mg + 105 mg. **2006**.
- (9) Resumo das Características do Medicamento: Tenossis 150 mg + 22400 U.I. **2019**.
- (10) McCormack, P. L.; Plosker, G. L. Ibandronic acid: a review of its use in the treatment of bone metastases of breast cancer. *Drugs* **2006**, 66 (5), 711-728. DOI: 10.2165/00003495-200666050-00011 From NLM.
- (11) Diel, I. J. Bisphosphonates in Breast Cancer Patients with Bone Metastases. *Breast Care (Basel)* **2010**, 5 (5), 306-311. DOI: 10.1159/000322043 PubMed.
- (12) Vieth, R. Vitamin D supplementation: cholecalciferol, calcifediol, and calcitriol. *Eur J Clin Nutr* **2020**, 74 (11), 1493-1497. DOI: 10.1038/s41430-020-0697-1 From NLM.
- (13) Chau, Y. Y.; Kumar, J. Vitamin D in chronic kidney disease. *Indian J Pediatr* **2012**, 79 (8), 1062-1068. DOI: 10.1007/s12098-012-0765-1 From NLM.
- (14) Aspray, T. J.; Hill, T. R. Osteoporosis and the Ageing Skeleton. *Subcell Biochem* **2019**, 91, 453-476. DOI: 10.1007/978-981-13-3681-2_16 From NLM.
- (15) Armas, L. A.; Recker, R. R. Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. *Endocrinol Metab Clin North Am* **2012**, 41 (3), 475-486. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.04.006 From NLM.
- (16) Orwoll, E. S.; Binkley, N. C.; Lewiecki, E. M.; Gruntmanis, U.; Fries, M. A.; Dasic, G. Efficacy and safety of monthly ibandronate in men with low bone density. *Bone* **2010**, 46 (4), 970-976. DOI: 10.1016/j.bone.2009.12.034 From NLM.
- (17) Resumo das Características do Medicamento: Buscopan 10 mg. **2020**.
- (18) Persistent diarrhoea in children in developing countries: Memorandum from a WHO Meeting*. *Bulletin of the World Health Organization* **1988**, 66 (6), 709-717. From <http://apps.who.int/iris/> WHO IRIS.
- (19) Schiller, L. R. Antidiarrheal Drug Therapy. *Curr Gastroenterol Rep* **2017**, 19 (5), 18. DOI: 10.1007/s11894-017-0557-x From NLM.
- (20) Drancourt, M. Acute Diarrhea. *Infectious Diseases* **2017**, 335-340.e332. DOI: 10.1016/b978-0-7020-6285-8.00038-1.
- (21) Ertekin, A.; Atay, E.; Bozkurt, E.; Aslan, E. Effect of buscopan, a compound that alleviates cramps, on the developing nervous system of the chick embryo. *Birth Defects Res* **2021**, 113 (15), 1140-1151. DOI: 10.1002/bdr2.1929 From NLM.

- (22) Regnard, C.; Twycross, R.; Mihalyo, M.; Wilcock, A. Loperamide. *J Pain Symptom Manage* **2011**, 42 (2), 319-323. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2011.06.001 From NLM.
- (23) Resumo das Características do Medicamento: Imodium Rapid 2 mg **2019**.
- (24) Farmacêuticos, D. N. d. O. d. Orientações para a Revisão da Medicação. **2021**.
- (25) Resumo das Características do Medicamento: Cellcept 250 mg.
- (26) Resumo das Características do Medicamento: Toujeo SoloStar 300U/mL.
- (27) Resumo das Características do Medicamento: Trajenta 5 mg.
- (28) Resumo das Características do Medicamento: Advagraf 3 mg.
- (29) Resumo das Características do Medicamento: Cinet 10 mg.
- (30) Resumo das Características do Medicamento: Aspegic 1000, 1800 mg.
- (31) Resumo das Características do Medicamento: Sinvastatina Aurobindo 10 mg.
- (32) Resumo das Características do Medicamento: Bisoprolol Aurobindo 2,5 mg.
- (33) Resumo das Características do Medicamento: Kreon 25000, 300 mg.
- (34) Sheridan, E. P.; Bailey, C. C. Diabetic nocturnal diarrhea. *J Am Med Assoc* **1946**, 130, 632-634. DOI: 10.1001/jama.1946.02870100018006 From NLM.
- (35) *Manual de Qualidade do Centro Hospitalar Póvoa de Varzim - Vila do Conde (CHPVVC)*.
- (36) Diário da República. Portaria n.º 48/2016, de 22 de março. (Série I de 2016-03-22), 912-914.
- (37) Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde, E. P. E. Plano de Atividades do Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistências aos Antimicrobianos - GCL-PPCIRA. **2015-2016**.
- (38) Saúde, D.-G. d. *Programa de Prevenção e Controlo da Infecções e de Resistência a Antimicrobianos - Apresentação*. 2013. <https://www.dgs.pt/programa-de-prevencao-e-controlo-de-infecoes-e-de-resistencia-aos-antimicrobianos/apresentacao.aspx> (accessed).
- (39) PPCIRA, G. C. R. N. d. Relatório de Atividades. **2016**.
- (40) Resumo das Características do Medicamento: Inhixa 20 mg/0,2 mL.
- (41) Resumo das Características do Medicamento: Apixabano Farmoz 5mg **2022**.
- (42) Cardoso, T.; Sousa, J.; Ferreira, T.; Egidio, C.; Prudente, L.; Lopes, F.; Dewulf, N. SERVIÇO DE DISPENSAÇÃO: APRESENTAÇÃO DE MODELO ESTRUTURADO EM UMA FARMÁCIA UNIVERSITÁRIA. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2016**, 12. DOI: 10.5216/ref.v12i4.38411.
- (43) Resumo das Características do Medicamento: Lersedal 1 mg/2,5 mg/5 mg. **2019**.
- (44) Tamsulosin. In *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2012.
- (45) Resumo das Características do Medicamento: Tamsulosina Sandoz 0,4 mg. **2015**.
- (46) Zhang, H. L.; Huang, Z. G.; Qiu, Y.; Cheng, X.; Zou, X. Q.; Liu, T. T. Tamsulosin for treatment of lower urinary tract symptoms in women: a systematic review and meta-analysis. *Int J Impot Res* **2017**, 29 (4), 148-156. DOI: 10.1038/ijir.2017.12 From NLM.
- (47) Meyer, L. E.; Brown, J. N. Tamsulosin for voiding dysfunction in women. *Int Urol Nephrol* **2012**, 44 (6), 1649-1656. DOI: 10.1007/s11255-012-0275-0 From NLM.
- (48) Hajebrahimi, S.; Asrbadr, Y. A.; Azaripour, A.; Sadeghi-Bazargani, H. Effect of tamsulosin versus prazosin on clinical and urodynamic parameters in women with voiding difficulty: a randomized clinical trial. *Int J Gen Med* **2011**, 4, 35-39. DOI: 10.2147/ijgm.S16063 From NLM.
- (49) Phillips, M. S. Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes. *Am J Pharm Educ* **2007**, 71 (5), 99. PMC.
- (50) Heng, P. W. S. Controlled release drug delivery systems. *Pharm Dev Technol* **2018**, 23 (9), 833. DOI: 10.1080/10837450.2018.1534376 From NLM.
- (51) Langer, R. S.; Peppas, N. A. Present and future applications of biomaterials in controlled drug delivery systems. *Biomaterials* **1981**, 2 (4), 201-214. DOI: 10.1016/0142-9612(81)90059-4 From NLM.
- (52) Obesity, W. H. O. C. o.; World Health, O. Obesity : preventing and managing the global epidemic : report of a WHO consultation. World Health Organization: Geneva, 2000.
- (53) Conway, B.; Rene, A. Obesity as a disease: no lightweight matter. *Obes Rev* **2004**, 5 (3), 145-151. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2004.00144.x From NLM.

- (54) Estatística, I. N. d. Proporção da população residente com 18 e mais anos com excesso de peso ou obesidade (%) por Local de residência (NUTS - 2013), Sexo e Tipologia de áreas urbanas; Quinquenal. **2019**.
- (55) Carreira, H.; Pereira, M.; Azevedo, A.; Lunet, N. Trends of BMI and prevalence of overweight and obesity in Portugal (1995-2005): a systematic review. *Public Health Nutr* **2012**, *15* (6), 972-981. DOI: 10.1017/s1368980012000559 From NLM.
- (56) Martí, A.; Marcos, A.; Martínez, J. A. Obesity and immune function relationships. *Obes Rev* **2001**, *2* (2), 131-140. DOI: 10.1046/j.1467-789x.2001.00025.x From NLM.
- (57) Rowland, T. W. Effect of obesity on cardiac function in children and adolescents: a review. *J Sports Sci Med* **2007**, *6* (3), 319-326. From NLM.
- (58) Das, U. N. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* **2001**, *17* (11-12), 953-966. DOI: 10.1016/s0899-9007(01)00672-4 From NLM.
- (59) Charakida, M.; Finer, N. Drug treatment of obesity in cardiovascular disease. *Am J Cardiovasc Drugs* **2012**, *12* (2), 93-104. DOI: 10.2165/11599000-000000000-00000 From NLM.
- (60) Ballinger, A.; Peikin, S. R. Orlistat: its current status as an anti-obesity drug. *Eur J Pharmacol* **2002**, *440* (2-3), 109-117. DOI: 10.1016/s0014-2999(02)01422-x From NLM.
- (61) Resumo das Características do Medicamento: Glucophage 500 mg.
- (62) Tankova, T.; Dakovska, L.; Kirilov, G.; Koev, D. Metformin in the treatment of obesity in subjects with normal glucose tolerance. *Rom J Intern Med* **2003**, *41* (3), 269-275. From NLM.
- (63) Schramm, T. K.; Gislason, G. H.; Vaag, A.; Rasmussen, J. N.; Folke, F.; Hansen, M. L.; Fosbøl, E. L.; Køber, L.; Norgaard, M. L.; Madsen, M.; et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* **2011**, *32* (15), 1900-1908. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr077 From NLM.
- (64) Ioannides-Demos, L. L.; Proietto, J.; McNeil, J. J. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs* **2005**, *65* (10), 1391-1418. DOI: 10.2165/00003495-200565100-00006 From NLM.
- (65) Settle, E. C.; Stahl, S. M.; Batey, S. R.; Johnston, J. A.; Ascher, J. A. Safety profile of sustained-release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin Ther* **1999**, *21* (3), 454-463. DOI: 10.1016/s0149-2918(00)88301-0 From NLM.
- (66) Angrisani, L.; Santonicola, A.; Iovino, P.; Formisano, G.; Buchwald, H.; Scopinaro, N. Bariatric Surgery Worldwide 2013. *Obes Surg* **2015**, *25* (10), 1822-1832. DOI: 10.1007/s11695-015-1657-z From NLM.
- (67) Kanoski, S. E.; Hayes, M. R.; Skibicka, K. P. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **2016**, *310* (10), R885-895. DOI: 10.1152/ajpregu.00520.2015 From NLM.
- (68) Grill, H. J.; Hayes, M. R. Hindbrain neurons as an essential hub in the neuroanatomically distributed control of energy balance. *Cell Metab* **2012**, *16* (3), 296-309. DOI: 10.1016/j.cmet.2012.06.015 From NLM.
- Ritter, R. C. Gastrointestinal mechanisms of satiation for food. *Physiol Behav* **2004**, *81* (2), 249-273. DOI: 10.1016/j.physbeh.2004.02.012 From NLM.
- (69) Nauck, M. Incretin therapies: highlighting common features and differences in the modes of action of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab* **2016**, *18* (3), 203-216. DOI: 10.1111/dom.12591 From NLM.
- (70) Smith, N. K.; Hackett, T. A.; Galli, A.; Flynn, C. R. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int* **2019**, *128*, 94-105. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.04.010 From NLM.
- (71) Hira, T.; Pinyo, J.; Hara, H. What Is GLP-1 Really Doing in Obesity? *Trends Endocrinol Metab* **2020**, *31* (2), 71-80. DOI: 10.1016/j.tem.2019.09.003 From NLM.
- (72) Ladenheim, E. E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far. *Drug Des Devel Ther* **2015**, *9*, 1867-1875. DOI: 10.2147/dddt.S58459 From NLM.
- (73) Drucker, D. J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab* **2018**, *27* (4), 740-756. DOI: 10.1016/j.cmet.2018.03.001 From NLM.

- (74) Bradley, D. P.; Kulstad, R.; Schoeller, D. A. Exenatide and weight loss. *Nutrition* **2010**, *26* (3), 243-249. DOI: 10.1016/j.nut.2009.07.008 From NLM.
- (75) Campbell, Jonathan E.; Drucker, Daniel J. Pharmacology, Physiology, and Mechanisms of Incretin Hormone Action. *Cell Metabolism* **2013**, *17* (6), 819-837. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.04.008>.
- (76) Vendrell, J.; El Bekay, R.; Peral, B.; García-Fuentes, E.; Megia, A.; Macias-Gonzalez, M.; Fernández Real, J.; Jimenez-Gomez, Y.; Escoté, X.; Pachón, G.; et al. Study of the potential association of adipose tissue GLP-1 receptor with obesity and insulin resistance. *Endocrinology* **2011**, *152* (11), 4072-4079. DOI: 10.1210/en.2011-1070 From NLM.
- (77) Meier, J. J. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* **2012**, *8* (12), 728-742. DOI: 10.1038/nrendo.2012.140 From NLM.
- (78) Aroda, V. R. A review of GLP-1 receptor agonists: Evolution and advancement, through the lens of randomised controlled trials. *Diabetes Obes Metab* **2018**, *20 Suppl 1*, 22-33. DOI: 10.1111/dom.13162 From NLM.
- (79) Verdich, C.; Flint, A.; Gutzwiller, J. P.; Näslund, E.; Beglinger, C.; Hellström, P. M.; Long, S. J.; Morgan, L. M.; Holst, J. J.; Astrup, A. A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7-36) amide on ad libitum energy intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**, *86* (9), 4382-4389. DOI: 10.1210/jcem.86.9.7877 From NLM.
- (80) Zinman, B.; Gerich, J.; Buse, J. B.; Lewin, A.; Schwartz, S.; Raskin, P.; Hale, P. M.; Zdravkovic, M.; Blonde, L. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* **2009**, *32* (7), 1224-1230. DOI: 10.2337/dc08-2124 From NLM.
- (81) Aroda, V. R.; Henry, R. R.; Han, J.; Huang, W.; DeYoung, M. B.; Darsow, T.; Hoogwerf, B. J. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: meta-analysis and systematic review. *Clin Ther* **2012**, *34* (6), 1247-1258.e1222. DOI: 10.1016/j.clinthera.2012.04.013 From NLM.
- (82) Kendall, D. M.; Riddle, M. C.; Rosenstock, J.; Zhuang, D.; Kim, D. D.; Fineman, M. S.; Baron, A. D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* **2005**, *28* (5), 1083-1091. DOI: 10.2337/diacare.28.5.1083 From NLM.
- (83) Buse, J. B.; Henry, R. R.; Han, J.; Kim, D. D.; Fineman, M. S.; Baron, A. D. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* **2004**, *27* (11), 2628-2635. DOI: 10.2337/diacare.27.11.2628 From NLM.
- (84) Resumo das Características do Medicamento: Bydureon 2mg.
- (85) Rosenstock, J.; Raccach, D.; Korányi, L.; Maffei, L.; Boka, G.; Miossec, P.; Gerich, J. E. Efficacy and safety of lixisenatide once daily versus exenatide twice daily in type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 24-week, randomized, open-label, active-controlled study (GetGoal-X). *Diabetes Care* **2013**, *36* (10), 2945-2951. DOI: 10.2337/dc12-2709 From NLM.
- (86) Scheen, A. J. Dulaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther* **2017**, *17* (4), 485-496. DOI: 10.1080/14712598.2017.1296131 From NLM.
- (87) Wysham, C.; Blevins, T.; Arakaki, R.; Colon, G.; Garcia, P.; Atisso, C.; Kuhstoss, D.; Lakshmanan, M. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). *Diabetes Care* **2014**, *37* (8), 2159-2167. DOI: 10.2337/dc13-2760 From NLM.
- (88) Resumo das Características do Medicamento: Trulicity.
- (89) Rosenstock, J.; Reusch, J.; Bush, M.; Yang, F.; Stewart, M. Potential of albiglutide, a long-acting GLP-1 receptor agonist, in type 2 diabetes: a randomized controlled trial exploring weekly, biweekly, and monthly dosing. *Diabetes Care* **2009**, *32* (10), 1880-1886. DOI: 10.2337/dc09-0366 From NLM.
- (90) Ahrén, B.; Johnson, S. L.; Stewart, M.; Cirkel, D. T.; Yang, F.; Perry, C.; Feinglos, M. N. HARMONY 3: 104-week randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial assessing the efficacy and safety of albiglutide compared with placebo, sitagliptin, and glimepiride in

patients with type 2 diabetes taking metformin. *Diabetes Care* **2014**, 37 (8), 2141-2148. DOI: 10.2337/dc14-0024 From NLM.

(91) Christou, G. A.; Katsiki, N.; Blundell, J.; Fruhbeck, G.; Kiortsis, D. N. Semaglutide as a promising antiobesity drug. *Obes Rev* **2019**, 20 (6), 805-815. DOI: 10.1111/obr.12839 From NLM.

(92) Resumo das Características do Medicamento: Ozempic.

(93) Nuffer, W. A.; Trujillo, J. M. Liraglutide: A New Option for the Treatment of Obesity. *Pharmacotherapy* **2015**, 35 (10), 926-934. DOI: 10.1002/phar.1639 From NLM.

(94) Knudsen, L. B.; Nielsen, P. F.; Huusfeldt, P. O.; Johansen, N. L.; Madsen, K.; Pedersen, F. Z.; Thøgersen, H.; Wilken, M.; Agersø, H. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once daily administration. *J Med Chem* **2000**, 43 (9), 1664-1669. DOI: 10.1021/jm9909645 From NLM.

(95) Buse, J. B.; Garber, A.; Rosenstock, J.; Schmidt, W. E.; Brett, J. H.; Videbæk, N.; Holst, J.; Nauck, M. Liraglutide treatment is associated with a low frequency and magnitude of antibody formation with no apparent impact on glycemic response or increased frequency of adverse events: results from the Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD) trials. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**, 96 (6), 1695-1702. DOI: 10.1210/jc.2010-2822 From NLM.

(96) Buse, J. B.; Rosenstock, J.; Sesti, G.; Schmidt, W. E.; Montanya, E.; Brett, J. H.; Zychma, M.; Blonde, L. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* **2009**, 374 (9683), 39-47. DOI: 10.1016/s0140-6736(09)60659-0 From NLM.

(97) Jacobsen, L. V.; Flint, A.; Olsen, A. K.; Ingwersen, S. H. Liraglutide in Type 2 Diabetes Mellitus: Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* **2016**, 55 (6), 657-672. DOI: 10.1007/s40262-015-0343-6 From NLM.

(98) *SAXENDA*; 2015.

(99) Bode, B. An overview of the pharmacokinetics, efficacy and safety of liraglutide. *Diabetes Res Clin Pract* **2012**, 97 (1), 27-42. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.12.015 From NLM.

(100) Meece, J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of liraglutide, a long-acting, potent glucagon-like peptide-1 analog. *Pharmacotherapy* **2009**, 29 (12 Pt 2), 33s-42s. DOI: 10.1592/phco.29.pt2.33S From NLM. Agersø, H.; Jensen, L. B.; Elbrønd, B.; Rolan, P.; Zdravkovic, M. The pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and tolerability of NN2211, a new long-acting GLP-1 derivative, in healthy men. *Diabetologia* **2002**, 45 (2), 195-202. DOI: 10.1007/s00125-001-0719-z From NLM.

(101) Madsbad, S. Liraglutide Effect and Action in Diabetes (LEAD™) trial. *Expert Rev Endocrinol Metab* **2009**, 4 (2), 119-129. DOI: 10.1586/17446651.4.2.119 From NLM.

(102) Garber, A.; Henry, R.; Ratner, R.; Garcia-Hernandez, P. A.; Rodriguez-Pattzi, H.; Olvera-Alvarez, I.; Hale, P. M.; Zdravkovic, M.; Bode, B. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* **2009**, 373 (9662), 473-481. DOI: 10.1016/s0140-6736(08)61246-5 From NLM.

(103) Bode, B. W.; Brett, J.; Falahati, A.; Pratley, R. E. Comparison of the efficacy and tolerability profile of liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, in patients with type 2 diabetes ≥ 65 and < 65 years of age: a pooled analysis from phase III studies. *Am J Geriatr Pharmacother* **2011**, 9 (6), 423-433. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2011.09.007 From NLM.

(104) Resumo das Características do Medicamento: Saxenda. Resumo das Características do Medicamento: Victoza.

(105) Htike, Z. Z.; Zaccardi, F.; Papamargaritis, D.; Webb, D. R.; Khunti, K.; Davies, M. J. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab* **2017**, 19 (4), 524-536. DOI: 10.1111/dom.12849 From NLM.

(106) Aguirre, D. A.; Santosa, A. C.; Casola, G.; Sirlin, C. B. Abdominal wall hernias: imaging features, complications, and diagnostic pitfalls at multi-detector row CT. *Radiographics* **2005**, 25 (6), 1501-1520. DOI: 10.1148/rg.256055018 From NLM.

- (107) Sinha, R.; Rajiah, P.; Tiwary, P. Abdominal hernias: imaging review and historical perspectives. *Curr Probl Diagn Radiol* **2007**, *36* (1), 30-42. DOI: 10.1067/j.cpradiol.2006.10.001 From NLM.
- (108) Mensching, J. J.; Musielewicz, A. J. Abdominal wall hernias. *Emerg Med Clin North Am* **1996**, *14* (4), 739-756. DOI: 10.1016/s0733-8627(05)70277-7 From NLM.
- (109) Snell, R. S. *Clinical Anatomy for Medical Students*; 2000.
- (110) Franz, M. G. The biology of hernias and the abdominal wall. *Hernia* **2006**, *10* (6), 462-471. DOI: 10.1007/s10029-006-0144-9 From NLM.
- (111) Park, A. E.; Roth, J. S.; Kavic, S. M. Abdominal wall hernia. *Curr Probl Surg* **2006**, *43* (5), 326-375. DOI: 10.1067/j.cpsurg.2006.02.004 From NLM.
- (112) CHPVVC. PROTOCOLO PARA UTILIZAÇÃO DE BOTOX NA PREPARAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA DE HÉRNIAS INCISIONAIS COMPLEXAS.
- (113) Choudhury, S., Baker, M. R., Chatterjee, S., & Kumar, H. Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins* **2021**, (13(1)). DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13010058>.
- (114) Peng Chen, Z.; Morris, J. G., Jr.; Rodriguez, R. L.; Wagle Shukla, A.; Tapia-Núñez, J.; Okun, M. S. Emerging opportunities for serotypes of botulinum neurotoxins. *Toxins* **2012**, *4* (11), 1196-1222. DOI: 10.3390/toxins4111196 PubMed.
- (115) Yoon, T. Y.; Munson, M. SNARE complex assembly and disassembly. *Curr Biol* **2018**, *28* (8), R397-r401. DOI: 10.1016/j.cub.2018.01.005 From NLM.
- (116) Aoki, K. R.; Guyer, B. Botulinum toxin type A and other botulinum toxin serotypes: a comparative review of biochemical and pharmacological actions. *Eur J Neurol* **2001**, *8 Suppl 5*, 21-29. DOI: 10.1046/j.1468-1331.2001.00035.x From NLM.
- (117) Choudhury, S., Baker, M. R., Chatterjee, S., & Kumar, H. . Botulinum Toxin: An Update on Pharmacology and Newer Products in Development. *Toxins* **2021**, *13*. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins13010058>.
- (118) Bouré, L. General principles of laparoscopy. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* **2005**, *21* (1), 227-249. DOI: 10.1016/j.cvfa.2004.12.002 From NLM.
- (119) Olavarria, O. A.; Bernardi, K.; Shah, S. K.; Wilson, T. D.; Wei, S.; Pedroza, C.; Avritscher, E. B.; Loor, M. M.; Ko, T. C.; Kao, L. S.; et al. Robotic versus laparoscopic ventral hernia repair: multicenter, blinded randomized controlled trial. *Bmj* **2020**, *370*, m2457. DOI: 10.1136/bmj.m2457 From NLM.
- (120) Heller, L.; McNichols, C. H.; Ramirez, O. M. Component separations. *Semin Plast Surg* **2012**, *26* (1), 25-28. DOI: 10.1055/s-0032-1302462 PubMed.
- (121) Zielinski, M. D.; Goussous, N.; Schiller, H. J.; Jenkins, D. Chemical components separation with botulinum toxin A: a novel technique to improve primary fascial closure rates of the open abdomen. *Hernia* **2013**, *17* (1), 101-107. DOI: 10.1007/s10029-012-0995-1 From NLM.
- (122) Motz, B. M.; Schlosser, K. A.; Heniford, B. T. Chemical Components Separation: Concepts, Evidence, and Outcomes. *Plast Reconstr Surg* **2018**, *142* (3 Suppl), 58s-63s. DOI: 10.1097/prs.0000000000004856 From NLM.
- (123) Graefe, S. B.; Mohiuddin, S. S. Biochemistry, Substance P. In *StatPearls*, StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC., 2022.
- (124) Russell, F. A.; King, R.; Smillie, S. J.; Kodji, X.; Brain, S. D. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* **2014**, *94* (4), 1099-1142. DOI: 10.1152/physrev.00034.2013 PubMed.
- (125) Farooque, F.; Jacombs, A. S.; Roussos, E.; Read, J. W.; Dardano, A. N.; Edye, M.; Ibrahim, N. Preoperative abdominal muscle elongation with botulinum toxin A for complex incisional ventral hernia repair. *ANZ J Surg* **2016**, *86* (1-2), 79-83. DOI: 10.1111/ans.13258 From NLM.

Anexos

Anexo 1: Apresentação “Medicamentos” utilizada na palestra na escola Dr. Flávio Gonçalves



MEDICAMENTO? REMÉDIO?



REMÉDIO!!

MEDICAMENTO? REMÉDIO?



MEDICAMENTO!!

MEDICAMENTO? REMÉDIO?



REMÉDIO!!

Qual é então a diferença?

Medicamento

- Eficácia comprovada cientificamente;
- Rigoroso controlo técnico e laboratorial;
- Produzido em farmácias, hospitais ou indústrias.

Remédio

- Qualquer cuidado que alivie os sintomas;
- Não tem controlo técnico;
- Pode ser caseiro.

Para que servem os medicamentos?

**PREVENIR OU TRATAR DOENÇAS OU
SINTOMAS!!**

Manifestação ou Queixa que traduz uma
doença!



Para que servem os medicamentos?

**Estabelecer um
diagnóstico
médico!!!**



De que é feito um medicamento?



Bolo de Chocolate

Chocolate ← *Substância Ativa*

+

Excipientes →

Ovos, manteiga, farinha,
açúcar, fermento, etc...



Medicamento

Substância Ativa

O que dá poder ao medicamento

Excipientes

O que dá cor, forma e sabor, ajudando a Substância Ativa a fazer efeito

**Substância
Ativa!!!**



**Substância
Ativa!!!**



**Que formas podem ter os
medicamentos?**



Comprimidos



Cápsulas



Supositórios



Xaropes



Pomada



Creme

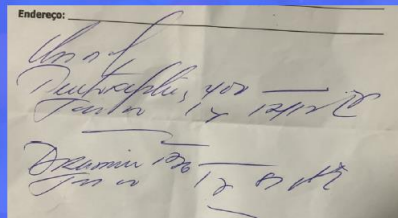


Óvulos

O que é a Posologia??

É a dosagem e a frequência com que deve ser tomado ou administrado um dado medicamento...

Exemplo: Tomar 2 comprimidos por dia, 1 ao almoço e 1 ao jantar



Sabes o que são Efeitos Secundários?

- São também conhecidos como Reações Adversas;
- Qualquer resposta a um medicamento que seja:
 - Prejudicial;
 - Inesperada;
 - Ocorram em doses normais.



Onde podemos encontrar???

FOLHETO INFORMATIVO!

O que tem no Folheto Informativo?



- Composição;
- Posologia Recomendada;
- Interações Medicamentosas;
- Contraindicações;
- Efeitos Secundários;
- Etc...



ATENÇÃO!

Muitos efeitos secundários são raríssimos, portanto não se deixem assustar!

Sempre que tomam medicamentos, são aconselhados pelo médico?

Dói-me muito a cabeça!
Não sei o que fazer, amiga!

Amiga, toma um Ben-U-Ron, ajuda-me sempre!
Vai-te ajudar de certeza!



AUTOMEDICAÇÃO

Quando as pessoas decidem tomar um medicamento sem aconselhamento de um profissional de saúde.

Problema: o que funciona com uns, não funciona com os outros!



Maior probabilidade de Efeitos Adversos!!!

Medicamento Genérico vs Medicamento de Marca

Qual é o melhor??



Medicamento Genérico vs Medicamento de Marca

	<u>Marca</u>	vs	<u>Genérico</u>
Composição	✓		✓
Eficácia	✓		✓
Dosagem	✓		✓
Segurança	✓		✓

Então o que é um Medicamento Genérico??

É um medicamento com o mesmo efeito, mesma substância ativa, mesma forma farmacêutica e dosagem.

Então qual é a diferença??

Para o medicamento de marca foram precisos estudos!! Para o genérico, estes estudos já estavam feitos, logo ficam mais baratos!



ANTIBIÓTICOS

São medicamentos que matam ou inibem o crescimento de bactérias, ajudando a curar infeções em pessoas, animais e às vezes plantas.

Porque é que não curam a gripe?

Porque a gripe é provocada por um vírus e não por bactérias!!

RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS



RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS

À medida que os antibióticos são tomados, as bactérias começam a perceber como se defender contra eles. Até que chega ao ponto em que os antibióticos já não têm efeito.



É importante:

- Tomar tudo o que o médico diz, mesmo que nos sintamos melhor a meio do tratamento (para matar todas as bactérias);
- Tomar sempre às horas certas (para manter uma concentração constante);
- Não tomar antibióticos sem prescrição médica!

Então o que posso fazer eu?

Guardar bem os medicamentos!

Num local:

Fresco

Fora do alcance das crianças

Seco

Ao abrigo da luz solar



Será a casa de banho
uma boa opção??



Onde devemos deitar fora os
nossos medicamentos??

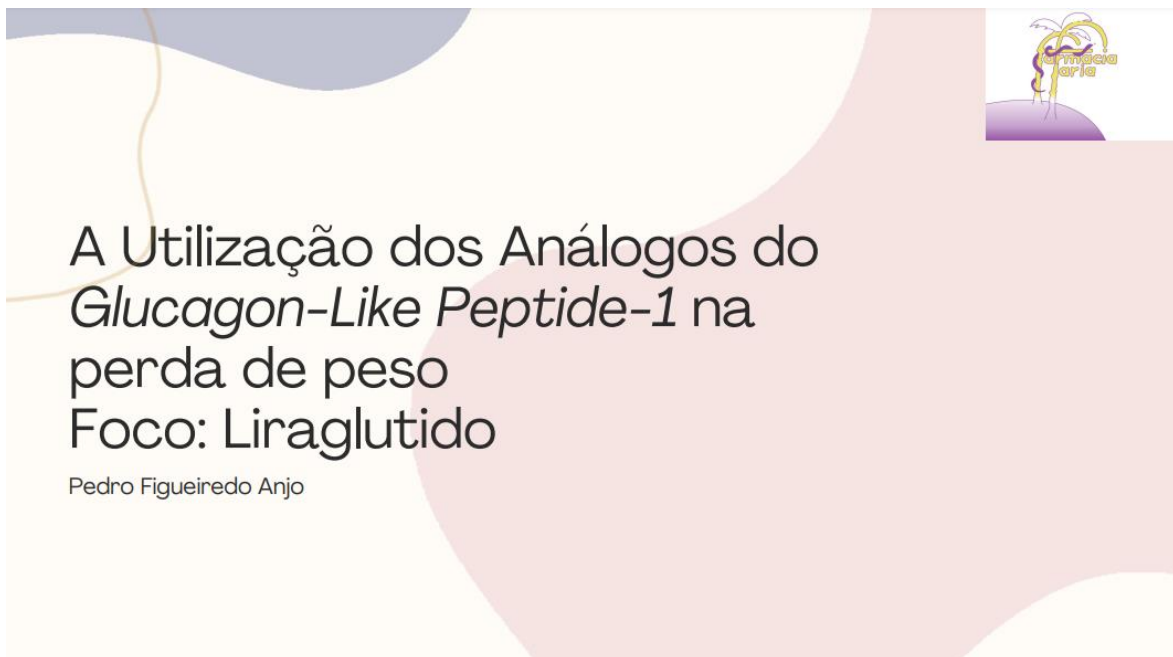


Os medicamentos fora de uso também têm remédio.

Obrigado!!!

Pedro Figueiredo Anjo
5º ano do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Anexo 2: Apresentação “A Utilização dos Análogos do *Glucagon-Like Peptide-1* na perda de peso (Foco:Liraglutido)” utilizada na formação na Farmácia Faria.



1

A Obesidade



- Aumento do Débito Cardíaco
- Alteração da Capacidade Pulmonar e Ventilatória
- Esforço Adicional das Articulações de Carga
- Alteração das Respostas Imunes
- Alteração de Funções Endócrinas

Fármacos específicos para os adipócitos e que podem agir periféricamente para reduzir a absorção das gorduras da dieta:

Orlistato (reduz a absorção de gorduras)

Fármacos com perda de peso como efeito secundário:

Metformina (biguanida para o tratamento de DM2)

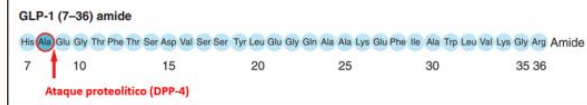
Fármacos com Ação Central

Fármacos Antidepressivos ?

Análogos do GLP-1 ✓



Glucagon-Like Peptide-1



Produzido:

- Nas Células L;
- Nas Células α Pancreáticas;
- No Cérebro.

Mecanismo de ação parácrino

Dipeptidil Peptidase-4!

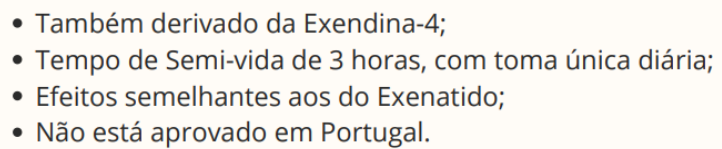
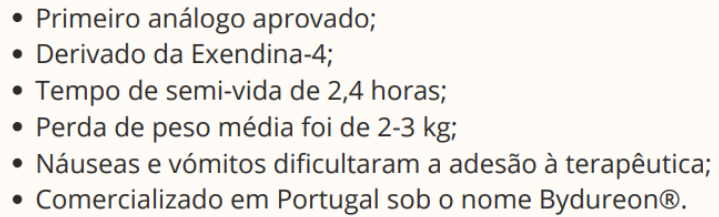
Enzima Metabolizadora

Efeitos do GLP-1

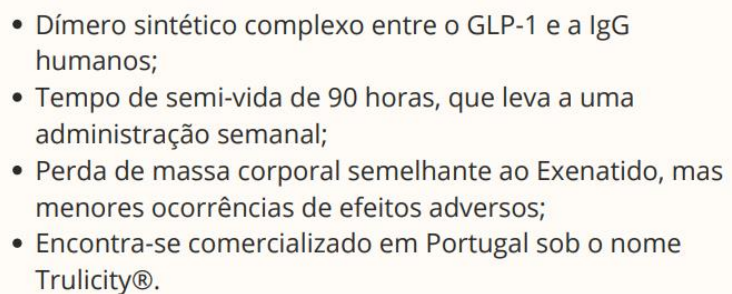


- Potencia a secreção de insulina pelas células β e inibe a secreção de glucagon pelas células α das ilhotas pancreáticas
- Reduz a ingestão de comida e promove perda de peso
- Inibe a produção hepática de glucose e reduz o conteúdo lipídico do fígado
- Promove o ritmo lipolítico em adipócitos humanos in vitro⁷⁶
- Interage com os GLP-1R ao nível de certas zonas do núcleo dorsomedial do hipotálamo, núcleo parabraquial, entre outras, zonas estas que estão fortemente associadas à ingestão de comida e ao peso corporal

Os Análogos do GLP-1 (de ação curta)



Os Análogos do GLP-1 (de ação longa)



3

Os Análogos do GLP-1 (de ação longa)

Albiglutido (proteína de fusão recombinante)

GLP-1 (7-36) (alterado na posição 8)

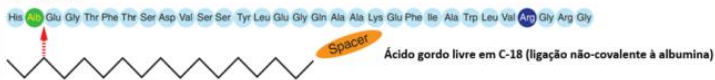


- Proteína recombinante (2 cópias de GLP-1 humano + Albumina Humana);
- Tempo de semi-vida de 6 a 8 dias;
- Menor ocorrência de efeitos adversos entre todos os análogos;
- Não se encontra aprovado em Portugal

3

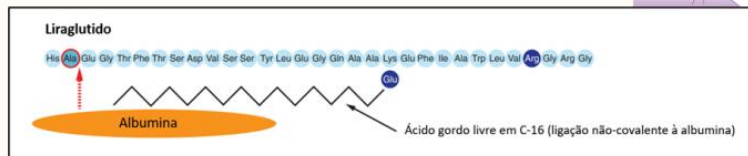
Os Análogos do GLP-1 (de ação longa)

Semaglutido



- 2 substituições na posição 8 e 34, acilação da lisina na posição 26 com um linker de ácido glutâmico e uma cadeia de ácidos gordos diácida no C-18,
- Tempo de semi-vida de 183 horas, sendo administrado semanalmente;
- Encontra-se comercializado em Portugal sob o nome Ozempic®, indicado para o tratamento de DM2.

O Liraglutido



- Homologia estrutural de 97% com o GLP-1 humano, mas com substituição de um aminoácido na posição 34 (uma lisina em vez de arginina) e adição de uma fração lipofílica na lisina na posição 26;
- Aprovado pela EMA para tratamento de DM2 com injeção diária subcutânea.

Farmacocinética

Absorção

t_{max} = 12 horas

Biodisponibilidade Absoluta - 55%

Distribuição

Ligação a Albumina = 98%

Volume de Distribuição = 20 - 25L

Metabolização

Tempo de semi-vida = 13 horas

Capacidade de formar heptâmeros em solução

Estabilidade à degradação da DPP-4

Capacidade de ligar a proteínas plasmáticas

Completamente metabolizado

Eliminação

Clearance = 0,9 - 1,4 L/h



Farmacodinâmica



LEAD

- Liraglutide Effect and Action in Diabetes
- Programa que incluiu 6 ensaios clínicos de fase 3 com o objetivo de avaliar os efeitos do Liraglutido no controlo glicémico, no peso, na função das células β , na pressão arterial e no perfil lipídico, além da sua segurança e tolerabilidade;

Concluiu-se, ao longo dos estudos, que o Liraglutido é bastante eficaz no controlo glicémico, mais eficaz que o Exenatido. Relativamente a perda de peso corporal, não se encontrou uma diferença significativa (-3,2kg no Liraglutido e -2,9kg no Exenatido)

Tolerabilidade



No geral é bem tolerado;
Baixo risco de Hipoglicemia;
Principal efeito adverso são as náuseas transitórias
(na sua maioria dissipam-se após 4 semanas).

Segurança

Incidência de efeitos adversos entre os 3 e 5% dos doentes;
Casos esporádicos de Pancreatite com relação direta provável com a DM2;
Desaconselhado na gravidez e amamentação, devido a falta de estudo.

Interações Medicamentosas



Ligação do Liraglutido à albumina não é afetada pela presença de outros fármacos ligantes à albumina.

Saxenda® e Victoza®

Nomes comerciais do Liraglutido em Portugal;
Solução injetável em caneta pré-cheia com a dosagem 6 mg/ml;
Saxenda® indicado para emagrecimento, enquanto que Victoza® está indicado para DM2 descontrolada.

Liraglutido vs Outros Análogos



Maior perda ponderal entre os análogos;
Melhor segurança geral e tolerabilidade;



Conclusão:



Obesidade é um grave problema de saúde, daí a necessidade de se desenvolver medidas para o seu tratamento e controle;

Os análogos do GLP-1 têm um grande potencial tanto no tratamento da DM2 como na perda de peso, havendo preferência pelos de ação longa pela sua maior segurança e tolerabilidade;

O Liraglutido teve maior impacto na perda ponderal e o perfil mais seguro;

Obrigado!



**RELATÓRIO
DE ESTÁGIO**
2021-2022

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