



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Ana Margarida Ladeira Martins

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Ana Margarida Ladeira Martins

Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E.P.E.

1 de setembro de 2022 a 28 de outubro de 2022

Farmácia Freamunde

7 de novembro de 2022 a 10 de março de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Maria Beatriz Quinaz

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Ana Isabel Melo

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Mónica Sofia Loureiro

Abril de 2023

Declaração de Integridade

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

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 7 de abril de 2023

Ana Margarida Ladeira Martins

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas tem como etapa final a realização do estágio curricular, cuja finalidade é a consolidação dos conhecimentos obtidos durante o percurso académico, através do contacto com a realidade profissional, quer em farmácia hospitalar, quer em farmácia comunitária. Assim, realizei, entre os dias 1 de setembro e 28 de outubro de 2022, o estágio curricular em farmácia hospitalar, no Centro Hospitalar do Tamêga e Sousa, E.P.E. (Unidade Hospital Padre Américo e Unidade Hospital Amarante), e 7 de novembro de 2022 a 10 de março de 2023, o estágio em farmácia comunitária, na Farmácia Freamunde.

Durante o estágio em farmácia hospitalar, pude familiarizar-me com o papel do farmacêutico e a sua atividade em âmbito hospitalar, num hospital com uma área de influência bastante alargada como é o caso do Centro Hospitalar do Tamêga e Sousa, E.P.E..

Neste período realizei quatro atividades. Na primeira atividade, realizei uma pesquisa científica sobre as vantagens da dapaglifozina, um antidiabético, em pacientes com insuficiência cardíaca; a segunda atividade teve como tema os diferentes tipos de insulina existentes no mercado, para elaboração de uma tabela com o objetivo de agilizar o processo de validação das prescrições médicas; a terceira atividade teve como finalidade a avaliação da compatibilidade dos fármacos de uma prescrição médica com a administração por sonda PEG; a quarta atividade centrou-se numa averiguação sobre os vários tipos de material de penso e as suas características para a elaboração de um documento facilitador da consulta desta informação por parte dos farmacêuticos das Unidades Hospital Amarante.

No estágio curricular na Farmácia Freamunde, tive a oportunidade de contactar diretamente com os utentes, tanto na dispensa como no aconselhamento. Tal permitiu o confronto com situações que me levaram a explorar mais pormenorizadamente alguns assuntos e que deram origem às atividades que desenvolvi, concretamente, o benefício dos tónicos cerebrais no desempenho académico; o uso de probióticos na prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos e, por fim, o aconselhamento farmacêutico em situações agudas de tosse.

Este relatório subdivide-se em duas partes. A primeira parte é centrada na contextualização dos estágios em farmácia hospitalar e comunitária e na descrição das atividades desenvolvidas. A segunda parte aborda os dois temas de desenvolvimento relativos a situações que se colocaram durante o estágio em farmácia comunitária, a saber, “Eficácia e segurança de combinações de antidiabéticos orais, nomeadamente, metformina/vildagliptina e metformina/sitagliptina, relativamente às monoterapias”, que deu origem a uma formação interna na farmácia, e “Enxaqueca: doença e tratamento farmacológico”, uma vez que esta era uma patologia com alguma prevalência entre os utentes que recorriam à farmácia.

Agradecimentos

No encerramento desta fase tão importante da minha vida, quero agradecer a todos aqueles que, de alguma forma, fizeram parte deste meu percurso.

Agradeço, em primeiro lugar, aos meus professores, na FFUP, particularmente à minha orientadora de estágio, a professora Maria Beatriz Quinaz por todo o apoio prestado durante este período e que foi fundamentalmente para que eu conseguisse levar a cabo esta tarefa.

Agradeço, a todos os profissionais dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar do Tamêga e Sousa, E.P.E., tanto da Unidades Hospital Padre Américo como da Unidade Hospital Amarante, por me terem recebido de forma tão acolhedora e por terem enriquecido o meu estágio através da partilha dos seus conhecimentos. Especialmente à minha tutora, a Dr.^a Ana Isabel Melo, mas também à Dr.^a Ana Montenegro Soares da Unidade Hospital Amarante.

Agradeço, também, à Dr.^a Mónica Sofia Loureiro, a minha tutora durante o estágio em farmácia comunitária, e a toda a equipa da Farmácia Freamunde por toda a disponibilidade e humanidade com que me acolheram e integraram. A sua partilha foi fundamental para o meu crescimento profissional.

Agradeço, ainda, ao meu amigo Sérgio por me ter acompanhado ao longo do curso, nos bons e maus momentos, sempre com uma piada pronta.

Finalmente, um agradecimento especial à minha família, aos meus pais, à minha irmã e aos meus avós por me terem acompanhado, aconselhado e motivado, nos momentos mais desafiantes da minha vida, com a certeza de que irão continuar a fazê-lo.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Anexos	vii
Índice de Figuras	vii
Índice de Tabelas	vii
Lista de Abreviaturas	viii
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
Secção A – Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades e sua explicação	2
Atividade 1: Vantagens da dapagliflozina em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC)	4
Atividade 2: Tipos de insulinas existentes no mercado	6
Atividade 3: Avaliação de uma prescrição contendo medicamentos administrados via sonda PEG	8
Atividade 4: Material de penso	10
Secção B – Farmácia Comunitária	11
1. Contextualização do estágio curricular	11
2. Cronograma de atividades e sua explicação	12
Atividade 1: O benefício dos tónicos cerebrais no desempenho académico	14
Atividade 2: Probióticos na prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos	16
Atividade 3: Aconselhamento farmacêutico em situações agudas de tosse	18
Parte 2. Temas de desenvolvimento	20
Tema 1: Eficácia e segurança de combinações de antidiabéticos orais, nomeadamente, metformina/vildagliptina e metformina/sitagliptina, relativamente às monoterapias	20
Tema 2: Enxaqueca: doença e tratamento farmacológico	30
Conclusão global.....	40
Bibliografia.....	41
Anexos	53

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma do estágio em farmácia hospitalar no CHTS, E.P.E	2
Tabela 2. Cronograma de atividades realizadas durante o estágio em farmácia comunitária.	12
Tabela 3. Alterações na HbA1C (%)	24
Tabela 4. GBD 2019. Principais causas de incapacidade global (expressa em YLD's) por sexo e idade	30
Tabela 5. Critérios para o diagnóstico da enxaqueca sem aura. ICHD-3	33
Tabela 6. Critérios para o diagnóstico da enxaqueca crônica. ICHD-3	33
Tabela 7. Analgésicos e AINE's	35
Tabela 8. Triptanos disponíveis no mercado	36

Índice de Figuras

Figura 1. Alterações na HbA1C (%) e FPG (mmol/L)	27
Figura 2. Alterações na HbA1C (%)	28
Figura 3. Representação esquemática do sistema trigeminovascular	32
Figura 4. Rimegepant versus placebo na eliminação da dor e dos sintomas mais incômodos às 2 horas após administração da dose	38

Índice de Anexos

Anexo 1. Papel do farmacêutico na UL-PPCIRA	53
Anexo 2. Tabela resumo dos vários tipos de insulinas existentes no mercado	55
Anexo 3. Material de penso	56
Anexo 4. Análise das vendas de tónicos cerebrais direcionados a estudantes na Farmácia Freamunde	59
Anexo 5. Folheto informativo sobre “Probióticos: Prevenção da diarreia associada a antibióticos”	60
Anexo 6. PowerPoint da formação interna	61

Lista de abreviaturas

AAS – Ácido acetilsalicílico
ACC – Carboxilase acetil-coenzima A
ADA – *American Diabetes Association*
ADP – Adenosina difosfato
AINE's – Anti-inflamatórios não esteróides
AMP – Adenosina monofosfato
AMPK – Proteína Cinase Ativada por Adenosina Monofosfato
ATP – Adenosina trifosfato
CGRP – Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina
COX – Cicloxigenase
CSD – Depressão cortical alastrante
CYP3A4 – Citocromo P450 isoenzima 3A4
DHA – Ácido docosahexaenóico
DM – Diabetes mellitus
DMT1 – Diabetes mellitus tipo 1
DMT2 – Diabetes mellitus tipo 2
DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DPP-4 – Dipeptidil peptidase 4
EASD – *European Association for the Study of Diabetes*
EPA – Ácido eicosapentaenóico
FPG – Concentração de glicose plasmática em jejum
GBD – *Global Burden of Disease*
GIP – Polipeptídeo Inibidor Gástrico
GLP-1 – Péptido-1 semelhante ao glucagon
GLUT-2 – Glucose transporter 2
GLUT-4 – Glucose transporter 4
HOMA- β – *Homeostasis Model Assessment of β -cell function*
HOMA-IR – *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance*
IC – Insuficiência Cardíaca
IMC – Índice de Massa Corporal
NE – Nutrição Entérica
NPH – *Neutral Protamine Hagedorn*
PEG – *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*
RCM – Resumo das Características do Medicamento
SGLT2 – Co-transportador de sódio e glicose 2
TFG – Taxa de Filtração Glomerular
YLD'S – *Years Lived with Disability*

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização do estágio curricular

O Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E.P.E (CHTS) é constituído por duas unidades hospitalares, a Unidade Hospital Padre Américo (UHPA), localizada em Penafiel, e a Unidade Hospital Amarante (UHA), localizada em Amarante.¹ O Hospital Padre Américo – Vale do Sousa, E.P.E foi inaugurado a 27 de outubro de 2001 e funciona como sede do centro hospitalar.² O Hospital de Amarante, inaugurado a 29 de abril de 2013, veio substituir o Hospital de São Gonçalo, fundado em 1961, e é a concretização de um novo modelo hospitalar centrado no doente: o hospital de proximidade.³ O Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E.P.E (CHTS) foi oficialmente fundado a 28 de setembro de 2007, pelo Decreto-Lei nº 326/2007, com a união das duas unidades hospitalares, o Hospital Padre Américo – Vale do Sousa, E.P.E e o então Hospital de São Gonçalo, E.P.E.⁴ Este centro hospitalar é um dos centros hospitalares do país com maior área de influência, prestando cuidados de saúde à população de toda a região do Vale do Sousa e Baixo Tâmega, que compreende os concelhos de Penafiel, Paredes, Amarante, Castelo de Paiva, Felgueiras, Lousada, Paços de Ferreira, Cinfães, Marco de Canaveses, Resende, Baião e Celorico de Bastos, funcionando, assim, como o centro hospitalar de referência destas regiões.^{1,5}

O estágio nos Serviços Farmacêuticos (SF) do CHTS decorreu entre os dias 1 de setembro de 2022 e 30 de outubro de 2022 e durante este período tive a oportunidade de contactar com a realidade das duas unidades hospitalares.

A equipa dos SF do Hospital Padre Américo – Vale do Sousa, E.P.E é constituída por 10 farmacêuticos, 16 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica, 3 assistentes técnicos e 10 assistentes operacionais, já a equipa dos SF do Hospital de Amarante, E.P.E é constituída por 2 farmacêuticas, 2 técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica e 3 assistentes operacionais. Os SF de ambas as unidades compreendem várias funções, tais como seleção, aquisição, aprovisionamento, armazenamento e distribuição dos medicamentos, produtos farmacêuticos e dispositivos médicos aos vários serviços clínicos, reposição dos stocks nivelados e fixos estabelecidos para cada serviço, reposição dos medicamentos existente nos *Pyxis®* (Sistemas de Fornecimento Automatizado de Medicamentos) e dispensa de medicamentos aos doentes em regime de ambatório. Adicionalmente, os SF do Hospital Padre Américo – Vale do Sousa, E.P.E são responsáveis pela produção de medicamentos manipulados não estéreis, pela participação em ensaios clínicos e pela colaboração em comissões técnicas, tais como a Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão de Ética para a Saúde (CES), Comissão de Tratamento de Feridas, Comissão da Qualidade e Segurança, Gabinete de Gestão do Risco Hospitalar, Comissão Local de Informatização Clínica e Unidade Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos (UL-PPCIRA).^{6,7}

2. Cronograma de atividades e sua explicação

No início do estágio, foi-me proposto pela minha monitora, a Dr^a. Ana Isabel Melo, o cronograma de atividades apresentado na **tabela 1**, de modo a que tivesse a possibilidade de contactar com todas as áreas de intervenção do farmacêutico hospitalar.

Tabela 1. Cronograma do estágio em farmácia hospitalar no CHTS, E.P.E

Áreas	Datas
DIDDU Reconciliação da Medicação (RM)	1 setembro – 9 setembro
DIDDU Aquisição e aprovisionamento Medicamentos estupefacientes e psicotrópicos Ensaio clínicos	12 setembro – 16 setembro
Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório	19 setembro – 30 setembro
DIDDU UL-PPCIRA Produção de medicamentos manipulados	3 outubro – 7 outubro
Unidade Hospital Amarante (UHA)	10 outubro – 21 outubro
Medicamentos hemoderivados Distribuição clássica Gestão CFT	24 outubro – 28 outubro

Legenda: DIDDU: Distribuição Individual Diária em Dose Unitária; UL-PPCIRA: Unidade Local do Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e Resistência aos Antimicrobianos; CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica

Iniciei o estágio nos SF do Hospital Padre Américo – Vale do Sousa, E.P.E, onde nos primeiros dois dias li o Manual da Farmácia Hospitalar e o Manual de Procedimentos da Farmácia do CHTS, com o objetivo de compreender o funcionamento de uma farmácia hospitalar.

Entre os dias 5 e 9 de setembro, tive a oportunidade de assistir ao processo de validação de prescrições médicas, observando quais os parâmetros do doente importantes a avaliar para uma correta validação, e que medicamentos necessitam de justificação de prescrição, tais como os antibióticos e medicamentos extra formulário, que carecem de autorização por parte da direção clínica ou da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT). É importante realçar que, no decurso do estágio, pude contactar com a área de DIDDU, uma vez que diferentes farmacêuticos são responsáveis pela validação de prescrições médicas de diferentes serviços clínicos. Durante estes dias, tive também a possibilidade de visitar a clínica APIC (Clínica Admissão Pré-Internamento Cirúrgico), um projeto criado com o objetivo de agilizar o processo de admissão e preparação dos doentes de cirurgia convencional programada. No decorrer destas visitas à clínica APIC, acompanhei o processo de registo da informação relativa à medicação domiciliária dos doentes para posterior realização da Reconciliação da Medicação (RM) e, já novamente na farmácia, pude observar como este processo se realiza.^{8,9,10}

Na semana de 12 a 16 de setembro, pude assistir ao processo de aquisição urgente de medicamentos esgotados, sob a forma de empréstimo, a outros hospitais e como se realiza o pedido de AUE (Autorização de Utilização Especial) ao Infarmed. Também nesta semana, pude ver como se efetua o registo de consumo dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes, medicamentos sujeitos a legislação específica^{11,12}, e auxiliar na sua reposição nos *Pyxis*®. Para além disto, tomei ainda conhecimento de ensaios clínicos anteriores e do circuito do medicamento experimental neste hospital, uma vez que durante o período do estágio nenhum se encontrava a decorrer.

Entre os dias 19 e 30 de setembro, frequentei a unidade de ambulatório onde acompanhei como se processa a dispensa gratuita de medicamentos, sendo de realçar os fármacos biológicos e antirretrovirais, e quais as indicações importantes a transmitir aos doentes, de modo a promover uma correta utilização do medicamento e uma maior adesão terapêutica.

Na primeira semana de outubro, tive a oportunidade de seguir atentamente o trabalho da Dr^a. Carla Ferreira, membro integrante da UL-PPCIRA, período durante o qual me foi proposto aprofundar o papel do farmacêutico nesta comissão. Para este efeito, realizei uma breve pesquisa, conforme consta no **anexo 1**. Posteriormente, pude observar a validação das prescrições médicas dos serviços de obstetrícia, neonatologia e pediatria, calcular se as doses dos antibióticos prescritos pelo serviço de neonatologia estavam corretas e, ainda, assistir à preparação de medicamentos manipulados não estéreis para este serviço.

Nas semanas de 10 a 21 de outubro, estagiei nos SF do Hospital de Amarante, E.P.E. Aqui tive a possibilidade de, diariamente, preparar a medicação de psiquiatria para os doentes que se encontravam em internamento domiciliário e para os doentes da consulta externa, auxiliar na reposição dos medicamentos psicotrópicos e estupefacientes nos *Pyxis*® e realizar a identificação dos medicamentos e produtos farmacêuticos que apresentavam prazo de validade até ao final do ano, de modo a que fossem tomadas as medidas necessárias para conduzir ao seu consumo prioritário, relativamente aos restantes de validade mais longa.

Na última semana, novamente no Hospital Padre Américo – Vale do Sousa, E.P.E, acompanhei o circuito de distribuição dos medicamentos hemoderivados, ou seja, medicamentos derivados do sangue ou do plasma humano, sujeitos a legislação específica, pelo que procedi ao preenchimento, sob supervisão, do quadro C da ficha modelo nº 1804, da Imprensa Nacional – Casa da Moeda (INCM), correspondente ao registo de distribuição, de acordo com o exposto no Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de setembro.¹³ Também nesta semana pude contactar com a área de Distribuição Clássica, que se baseia na distribuição de medicamentos, geralmente de grande volume e/ou multidoses, por serviço clínico, após um pedido de reposição de stock. Por fim, a Dr^a. Ana Rita Araújo, Diretora do Serviço, explicou-me como funciona a área de gestão de uma farmácia hospitalar, como funcionam as reuniões da CFT e qual o papel dos farmacêuticos que integram esta comissão técnica.

Atividade 1: Vantagens da dapagliflozina em pacientes com Insuficiência Cardíaca (IC)

Contextualização:

No seguimento da observação da validação de prescrições do serviço de cardiologia, foi-me proposto pesquisar as vantagens da dapagliflozina, relativamente a outros antidiabéticos, no tratamento da Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) em doentes insuficientes cardíacos, uma vez que a maioria dos doentes deste serviço que apresenta ambas as comorbilidades realiza a toma de dapagliflozina para o controlo da DMT2.

Desenvolvimento:

A DMT2 está associada a um aumento do risco cardiovascular, que nestes pacientes é uma causa de morbilidade e mortalidade importante. Para além disso, uma grande maioria destes doentes acaba por desenvolver nefropatia diabética, o que também poderá contribuir para o aumento do risco de eventos cardiovasculares negativos. Deste modo, o controlo glicémico nestes doentes é imperativo, assim como a implementação de medidas de redução do risco cardiovascular. De entre os vários antidiabéticos disponíveis no mercado, grandes estudos randomizados revelaram que os inibidores do co-transportador de sódio e glicose 2 (SGLT2) têm demonstrado efeitos cardio e nefroprotetores.¹⁴ A dapagliflozina é um dos fármacos pertencentes a esta classe terapêutica e revelou, em particular, reduzir o risco de agravamento da IC, ou mortalidade provocada por eventos cardiovasculares em doentes com ou sem diabetes, sugerindo, assim, que os seus efeitos cardio e nefroprotetores não se devem apenas ao seu efeito hipoglicemiante.¹⁵

Os SGLT2 são expressos seletivamente no rim, mais concretamente no túbulo proximal, e são responsáveis pela reabsorção da maioria da IE por uma pequena porção do sódio provenientes da filtração glomerular. Assim, os inibidores do SGLT2, como a dapagliflozina, reduzem a reabsorção da glicose e simultaneamente de sódio, o que resulta em glicosúria e diurese osmótica.^{14,16,17} A diminuição da reabsorção de sódio causa natriurese e este efeito, combinado com a diurese osmótica, promove a diminuição do volume plasmático, da pressão arterial e dos volumes de pré e pós carga, preservando a função cardiovascular e renal.^{14,18} Além disto, em doentes com DMT2 pode ocorrer hiperfiltração a nível glomerular, que resulta do aumento da pressão intraglomerular, que a longo prazo pode ter efeitos renais negativos. Isto acontece uma vez que a hiperglicemia provoca um aumento da reabsorção de sódio devido a um mecanismo de *feedback* positivo sobre os SGLT2, logo ocorre uma diminuição da quantidade de sódio distribuída à macula densa, resultando numa diminuição do *feedback* tubuloglomerular, ou seja, ocorre vasodilatação da arteríola aferente, aumentando a pressão intraglomerular com consequente hiperfiltração. A dapagliflozina, ao inibir os SGLT2, vai diminuir a reabsorção de sódio, aumentando, assim, a quantidade de sódio distribuída à macula densa. Isto provoca um aumento do *feedback* tubuloglomerular com vasoconstrição da arteríola aferente, redução da pressão intraglomerular e diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG). Esta redução da TFG ocorre ao longo de algumas semanas, retornando,

posteriormente, a valores estáveis que se prolongam ao longo do tempo. A redução da hiperfiltração, juntamente com a diminuição da pressão intraglomerular, conferem a longo prazo nefroproteção. Para além disto, a diminuição da pressão intraglomerular e diminuição da TFG também provocam uma diminuição da albuminúria, que ocorre em situações de hiperfiltração.^{14,19,20} Outro efeito associado a este fármaco é o facto de aumentar a quantidade de corpos cetónicos a nível plasmático. A dapagliflozina, ao diminuir a reabsorção renal de glicose, restabelece os seus níveis plasmáticos, contudo, os tecidos permanecem resistentes à insulina. Deste modo, para colmatar as necessidades energéticas, passa a ocorrer oxidação lipídica com produção de acetil-coenzima A que é, posteriormente, convertida em corpos cetónicos. Em doentes com IC, o coração encontra-se em escassez energética. Desta forma, aumentando a distribuição de corpos cetónicos ao coração, faz com que lhe seja disponibilizada uma fonte de energia adicional de forma a suportar a função cardíaca.^{14,21} Adicionalmente, a dapagliflozina, juntamente com os restantes inibidores dos SGLT2, revelou reduzir as concentrações plasmáticas de sódio e cálcio, enquanto aumenta a concentração mitocondrial de cálcio nos cardiomiócitos, através da inibição do trocador Na^+/H^+ do miocárdio. Isto exerce um efeito cardioprotetor, uma vez que tanto o aumento de sódio intracelular como o aumento da atividade do trocador Na^+/H^+ do miocárdio parecem contribuir para a IC.²² Por fim, a dapagliflozina também está associada à diminuição do peso corporal, aumento do hematócrito, diminuição dos níveis plasmáticos de ácido úrico e, em modelos animais, demonstrou possuir um efeito anti-inflamatório.^{14,17}

Conclusão:

Posto isto, é possível concluir que esta recente classe de antidiabéticos, particularmente a dapagliflozina, apresenta vários mecanismos de ação responsáveis pelos seus benefícios no que toca à proteção cardiovascular.¹⁴ No entanto, são necessários estudos adicionais, uma vez que a importância de alguns dos mecanismos na diminuição do risco cardiovascular ainda não se encontra completamente esclarecida. Contudo, as evidências de claro benefício cardiovascular deste fármaco levou a que a American College of Cardiology tenha lançado uma *guideline* clínica que recomenda o uso de dapagliflozina no controlo da IC em pacientes com ou sem DMT2.¹⁷ Esta pesquisa permitiu-me ficar a conhecer mais detalhadamente esta classe de antidiabéticos e perceber a sua importância em situações que não exijam apenas o controlo glicémico.

Atividade 2: Tipos de insulinas existentes no mercado

Contextualização:

A insulina é uma hormona polipeptídica produzida pelas células- β do pâncreas, responsável por regular os níveis de glicose no sangue, promovendo a entrada deste monossacarídeo nas células e, assim, diminuindo a sua concentração sanguínea. A produção insuficiente de insulina pelo organismo, ou uma diminuição da sensibilidade dos tecidos à mesma, resulta no desenvolvimento de uma doença metabólica designada por Diabetes mellitus (DM), caracterizada por uma hiperglicemia crónica. Existem dois tipos de diabetes, o tipo 1 e tipo 2. O tratamento da DM tipo 1 passa pela administração exógena de insulina e certos casos de DM tipo 2 também poderão requerer o mesmo tipo de terapêutica. Assim, foram desenvolvidos vários tipos de insulina com diferentes tempos de ação, de modo a suprimir as necessidades de cada paciente.^{23,24}

Ao longo dos tempos, a prevalência desta doença tem vindo a aumentar globalmente e de forma acelerada.²⁴ Deste modo, a nível hospitalar, é bastante comum existirem prescrições médicas contendo algum tipo de insulina. Desta forma, foi-me sugerida a realização de uma pesquisa sobre quais os tipos de insulinas existentes no mercado com o objetivo de elaborar uma tabela resumo.

Desenvolvimento:

Normalmente, a insulina é produzida a um nível basal, aumentando 1 hora após as refeições e retornando, posteriormente, a níveis normais. De modo a atingir um perfil normal de insulina ao longo do dia, e evitar que estes doentes sofram episódios de hipoglicemia noturna, não é possível recorrer a uma única formulação de insulina com um início de ação, pico máximo e duração de ação específicos. Assim, atualmente, existem vários tipos de insulinas: as de ação curta; ação rápida; ação intermédia; ação prolongada e ação ultra longa.^{23,25}

As **insulinas de ação curta** (insulina regular ou neutra) são insulinas humanas, com um início de ação de 30 a 60 minutos após administração. Quando a insulina é injetada subcutaneamente forma hexâmeros, que terão que ser quebrados em dímeros e monómeros que, posteriormente, atravessam os capilares e entram na corrente sanguínea, provocando, então, um atraso na sua absorção. Adicionalmente, apresentam uma duração de ação de 6 a 8 horas, sendo o seu pico máximo de ação após 2 a 4 horas.^{23,25}

As **insulinas de ação rápida** (insulinas lispro, aspártico e glulisina) são análogos da insulina humana, no sentido em que resultam de pequenas alterações na cadeia de aminoácidos, comparativamente à insulina humana. Estas alterações resultam numa menor capacidade de associação em hexâmeros, disponibilizando muito mais rapidamente os dímeros e monómeros de insulina para serem absorvidos para a corrente sanguínea. Isto traduz-se num início de ação mais rápido de 15 a 20 minutos. O pico máximo também é atingido mais rapidamente, 1 a 2 horas após administração, e a duração de ação é mais curta, de 4 a 5 horas. Estas são,

portanto, as formulações de insulina que melhor mimetizam a secreção fisiológica de insulina pós-prandial.^{23,25}

As **insulinas de ação intermédia**, nomeadamente a NPH (Neutral Protamine Hagedorn), ou isofânica, são insulinas humanas que se encontram ligadas a uma proteína, a protamina. Aquando da administração subcutânea, a protamina é quebrada por proteases e só posteriormente ocorre a dissociação dos hexâmeros. Desta forma, os efeitos desta insulina serão mais prolongados, possuindo um início de ação de 1 a 2 horas após administração, um pico máximo após 6 a 10 horas e uma duração de ação de 10 a 16 horas.^{23,25,26}

As **insulinas de ação prolongada** (insulinas glargina e detemir), tal como as de ação rápida, são análogos da insulina humana. Contudo, neste caso, as alterações na cadeia de aminoácidos permitem que estas, contrariamente à anteriores, apresentem uma duração de ação longa de cerca de 24 horas, um perfil de ação plano e um início de ação de 1 a 2 horas após administração. Não obstante, estas insulinas de ação prolongada apresentam perfis farmacodinâmicos distintos. A **insulina glargina** apresenta modificações na cadeia de aminoácidos que a tornam solúvel a pH ácido. Deste modo, quando injetada no tecido subcutâneo, que se encontra a pH fisiológico, precipita formando um depósito que vai libertando pequenas quantidades de insulina ao longo de 24 horas. A **insulina detemir**, após atingir a corrente sanguínea, liga-se reversivelmente à albumina. Assim, primeiro ocorre a dissociação da albumina e só posteriormente dos hexâmeros, sendo, deste modo, absorvida mais lentamente.^{23,25}

Por fim, a insulina degludec é um análogo de insulina de **ação ultra longa**. Este tipo de insulina, após administração subcutânea, forma multihexâmeros que vão libertando lentamente monómeros de insulina para a corrente sanguínea. Adicionalmente, estes monómeros apresentam a capacidade de se ligar reversivelmente à albumina, prolongando ainda mais a sua ação por um período superior a 42 horas.^{23,27}

Conclusão:

A existência de vários tipos de insulinas no mercado veio permitir o tratamento personalizado de doentes com DM, no entanto, vários são os aspetos necessários a ter em conta no momento de elaboração dos regimes de insulinoterapia, uma vez que os objetivos glicémicos de cada doente são diferentes. Esses aspetos têm não só que ver com as particularidades de cada doente, mas também com os diferentes perfis farmacocinéticos e farmacodinâmicos dos diversos tipos de insulinas. Assim, o desenvolvimento desta atividade permitiu, a elaboração de uma tabela resumo, apresentada no **anexo 2**, de modo a auxiliar o processo de validação de prescrições médicas que contenham insulina(s).

Atividade 3: Avaliação de uma prescrição contendo medicamentos administrados via sonda PEG

Contextualização:

A nutrição entérica (NE) apresenta-se como um suporte nutricional artificial de administração de nutrientes diretamente no estômago ou intestino através de uma sonda inserida num local específico do trato gastrointestinal (GI) de pacientes com trato GI funcional, no entanto incapazes de realizar alimentação por via oral.²⁸ Uma vez estabelecida esta via, estes dispositivos podem, ainda, ser utilizados para a administração de medicamentos.²⁸ No entanto, a coadministração da NE e de fármacos pode gerar algumas complicações quando incorretamente realizada, nomeadamente, obstrução da sonda, diminuição da eficácia dos fármacos, aumento dos seus efeitos adversos ou interações fármaco-nutrição, se aplicável.²⁸ A administração de medicamentos através de sonda é bastante comum em ambiente hospitalar e, deste modo, o farmacêutico apresenta um papel fundamental na avaliação do regime farmacoterapêutico destes doentes, de modo a evitar as complicações mencionadas anteriormente. Assim, após a admissão de um doente com necessidade de realizar NE no UHPA, foi-me sugerido verificar se o seu regime farmacoterapêutico seria compatível com a administração através de sonda.

Desenvolvimento:

O paciente em questão apresentava disfagia associada à Doença de Parkinson, sendo esta a razão relacionada com a decisão clínica de recorrer à NE administrada através de sonda. Neste caso em particular, foi utilizada uma sonda PEG, um tipo de sonda colocada utilizando a técnica de Gastrostomia Percutânea Endoscópica (PEG, sigla em inglês – *Percutaneous Endoscopic Gastrostomy*), que consiste na colocação de uma sonda percutaneamente no estômago, com auxílio de endoscopia.²⁹ No entanto, existem vários outros tipos de sondas disponíveis, que se distinguem pelo seu local de inserção e pela localização da sua extremidade distal.²⁸

Previamente à administração por sonda, os medicamentos devem ser preparados adequadamente. Formas farmacêuticas líquidas devem ser diluídas com água, dependendo da sua viscosidade e osmolaridade, e formas farmacêuticas sólidas, tais como comprimidos e cápsulas, devem ser pulverizados ou abertos, respetivamente, e, posteriormente, diluídos também em água. Para além disto, é necessário ter em consideração outros aspetos, tais como, capacidade de adsorção do fármaco ao tubo e interação deste com a NE, os quais podem provocar obstrução da sonda, um dos problemas mais comuns associados à administração de fármacos por esta via, e ainda incompatibilidade entre a NE e o fármaco, com consequente diminuição da sua absorção e interações fármaco-fármaco.^{30,31}

Os medicamentos prescritos a este paciente, para administração via sonda PEG, foram comprimidos gastrorresistentes de esomeprazol 20 mg, comprimidos de paracetamol 500 mg, comprimidos de furosemida 40 mg e comprimidos de levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg e de levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg. Para determinar a compatibilidade destes fármacos com

a administração por sonda PEG, recorri a fontes de informação internacionais, tendo sempre em consideração se os medicamentos apresentados nestas fontes se encontram atualmente comercializados em Portugal e confrontando essa informação com o exposto no RCM (Resumo das Características do Medicamento) dos respetivos medicamentos. Deste modo, pude concluir que os comprimidos gastrorresistentes de esomeprazol 20 mg podem ser administrados por sonda PEG, após aplicação da técnica de dispersão de comprimidos, e são compatíveis com a NE. Porém, a administração deste fármaco por esta via deve ser realizada cuidadosamente, devido ao risco de obstrução da sonda, pois este tipo de comprimidos quando triturado e posteriormente diluído em água forma pequenos aglomerados.³¹⁻³³ Os comprimidos de paracetamol 500 mg também podem ser administrados por sonda PEG, após pulverização e dissolução em 10 mL de água, e são igualmente compatíveis com a NE.³¹⁻³³ Por fim, os comprimidos de levodopa 250 mg + carbidopa 25 mg e de levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg são compatíveis com a administração por sonda após pulverização e dissolução em 10 mL de água, mas não são compatíveis com a NE.³¹⁻³³ No entanto, uma vez que as sondas com acesso gástrico, como é o caso das sondas PEG, permitem que a administração da fórmula de NE seja realizada de modo intermitente ou por bólus, a fórmula e os fármacos podem ser administrados separadamente, eliminando, assim, o problema de incompatibilidade destes fármacos com a NE.²⁸

Para além disto, e contrariamente ao que seria de esperar, devido ao seu estado de disfagia, o paciente realiza a toma de furosemida 40 mg *per os*. Assim, tive curiosidade em perscrutar se este fármaco também poderia ser alternativamente administrado por sonda. Após consulta das mesmas fontes, verifiquei que o Seguril® (Furosemida 40 mg) é compatível com a administração por sonda, no entanto, este medicamento não é comercializado em Portugal.³³ Adicionalmente, os medicamentos com esta substância ativa atualmente comercializados em Portugal não apresentam nenhuma especificação nos respetivos RCM relativamente à administração por sonda, referindo apenas que “os comprimidos devem ser engolidos inteiros”.³⁴ Não obstante, este fármaco também se encontra disponível em solução injetável, pelo que, no caso de a administração oral deixar de ser exequível, esta poderá ser uma das vias alternativas.^{32,34}

Conclusão:

O estudo elaborado permitiu, então, auxiliar numa das atividades fundamentais dos farmacêuticos hospitalares, pois a deteção de erros nas prescrições destes doentes permite evitar complicações que, eventualmente, se possam repercutir na eficácia do tratamento. A elaboração desta atividade permitiu ainda expandir o meu conhecimento no que concerne aos métodos de nutrição artificial, características das sondas e preparação dos medicamentos para administração por esta via.

Atividade 4: Material de penso

Contextualização:

O tratamento de feridas é um procedimento bastante comum em ambiente hospitalar e de grande relevância, pois não só permite a proteção das feridas do ambiente exterior, nomeadamente da infecção por microrganismos, como também proporciona as condições apropriadas para a uma adequada e rápida cicatrização. Com este efeito, a escolha do material de penso apropriado é de elevado interesse.³⁵ Assim, durante a porção do estágio no Hospital de Amarante, E.P.E, foi-me explicado que era bastante comum pedidos de informação à farmácia acerca dos diversos materiais de penso, por parte dos restantes profissionais de saúde, nomeadamente enfermeiros. Deste modo, solicitaram-me que elaborasse uma tabela resumindo as características dos vários materiais de penso para ser afixada junto dos mesmos, no armazém, facilitando assim a consulta dessa informação.

Desenvolvimento:

Atualmente, estão disponíveis vários tipos de material de penso, com características diferentes, o que dificulta o seu processo de seleção. Sendo assim, é necessário considerar vários aspetos relativamente ao estado da ferida e às particularidades dos diversos materiais de penso.³⁶ Posto isto, é importante que os profissionais de saúde, particularmente enfermeiros, possuam um conhecimento alargado das suas características.³⁵ Contudo, é possível o surgimento de dúvidas, nomeadamente, no que concerne a contraindicações, possibilidade de corte, utilização concomitante com outras terapias, entre outras, sendo que nestas situações os profissionais recorrem aos SF com vista ao esclarecimento das mesmas.

Desta forma, e tal como solicitado no hospital, baseie-me no *Manual de Material de Penso com Ação Terapêutica*, da Ordem dos Farmacêuticos, com vista à elaboração de uma tabela (**anexo 3**) contendo as informações mais relevantes acerca dos tipos de material de penso com ação terapêutica nele apresentados (carvão, alginatos, carboximaltose, espumas, ácidos gordos estratificados, iodo, mel, polihexametileno biaguanida, prata, collagenase, hidrogeles, poliacrilatos, hidrocolóides, películas, gazes impregnadas, maltodextrinas, ácido hialurónico, colagénio e polímeros acrílicos).³⁶ Assim, atendendo à informação apresentada e às questões mais frequentemente colocadas, considere-se segmentar a tabela em indicações terapêuticas, alertas (contraindicações e utilização concomitante com outros produtos farmacêuticos) e observações (possibilidade de corte, necessidade de penso secundário e utilização concomitante com outras terapias) sobre cada material.

Conclusão:

A execução desta atividade permitiu-me não só explorar quais os tipos de material de penso disponíveis no mercado e as suas características, como também elaborar um documento importante para a agilização do processo de transmissão da informação relativamente aos mesmos, por parte dos SF, aos restantes profissionais de saúde.

Secção B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária decorreu entre os dias 7 de novembro de 2022 e 3 de março de 2023 na Farmácia Freamunde. Esta farmácia, fundada em 2009, localiza-se na Rua Alexandrino Chaves Velho, em Freamunde, concelho de Paços de Ferreira e apresenta uma ótima localização geográfica devido à sua proximidade a unidades de saúde locais, tais como a Clínica Médica e de Enfermagem Medicruz e Unidade de Saúde Familiar de Freamunde, e pelo facto de se situar junto da fronteira com o concelho vizinho de Lousada, o que permite servir uma maior área de população. A maior parte dos clientes desta farmácia são clientes habituais que possuem ficha na mesma, porém esta também conta com a visita de clientes ocasionais que se encontrem de passagem entre concelhos. A faixa etária dos clientes da farmácia poderá ser considerada alargada, sendo que a maioria dos clientes com idade superior a 50 anos são doentes polimedicados ou que realizam algum tipo de medicação em regime crónico e os clientes mais jovens normalmente dirigem-se à farmácia para aquisição pontual de medicamentos, por exemplo em caso de doença aguda ou para pedidos de aconselhamento farmacêutico, excetuando circunstâncias particulares em que estas situações se poderão reverter.

O horário de funcionamento é das 09h00 às 19h30 em dias úteis e das 09h00 às 19h00 aos sábados, com encerramento entre as 13h00 e 14h00, correspondendo ao período de almoço. Aos domingos e feriados a farmácia encontra-se encerrada e não possui serviços de horário permanente.

Para além da dispensa de medicamentos e aconselhamento farmacêutico, a Farmácia Freamunde disponibiliza outros serviços que englobam a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, tais como medição da glicemia, colesterol total, triglicérideos, pressão arterial, peso, altura e Índice de Massa Corporal (IMC), a administração da vacina da gripe, consulta semanal de nutrição em parceria com a EasySlim® e aconselhamento de dermocosmética. Adicionalmente, esta farmácia é um ponto de recolha de resíduos de embalagens de medicamentos de uso humano e veterinário, contendo ou não restos de medicamentos, em parceria com a VALORMED.³⁷ Para além disto, esta é uma das farmácias aderentes ao projeto Farma2Care de dispensa de medicamentos hospitalares, habitualmente cedidos em regime ambulatorio hospitalar, em farmácia comunitária, o que me permitiu interligar conhecimentos previamente adquiridos durante o meu estágio em farmácia hospitalar no Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa, E.P.E..³⁸

A equipa da Farmácia Freamunde é constituída por três farmacêuticas, Dr^a. Carla Pacheco, Dr^a. Joana Borges e Dr^a. Marta Pacheco e por duas técnicas de farmácia, Daniela Branco e Vera Martins. A Dr^a. Mónica Sofia Loureiro, Diretora Técnica (DT) e proprietária da farmácia orientou o meu estágio ao longo dos seus 4 meses de duração.

2. Cronograma de atividades e sua explicação

O cronograma das atividades realizadas durante o estágio encontra-se apresentado na **tabela 2**.

Tabela 2. Cronograma de atividades realizadas durante o estágio em farmácia comunitária.

	Novembro	Dezembro	Janeiro	Fevereiro	Março
Receção e conferência de encomendas					
Armazenamento de medicamentos e produtos de saúde					
Verificação de prazos de validade					
Devoluções e realização de encomendas					
Atendimentos (dispensa e aconselhamento de produtos farmacêuticos)					
Medição de parâmetros fisiológicos e bioquímicos					
Formações					

Durante a primeira semana, a receção e confirmação de encomendas e o armazenamento dos medicamentos nas gavetas, nos lineares e no armazém foram as áreas com as quais tive maior contacto. Durante este período, fui tendo oportunidade de não só relembrar os usos terapêuticos das diferentes substâncias ativas, como também começar a associá-las aos seus nomes comerciais, algo bastante importante, sendo esta a designação que os doentes utilizam para se referir aos medicamentos. Estas atividades também se revelaram cruciais no que toca à compreensão da organização da Farmácia Freamunde e de quais os produtos de saúde e dispositivos médicos igualmente disponibilizados pela mesma. Contudo, a realização destas atividades não se resumiu apenas a estas semanas iniciais, aliás, a sua continuada execução ao longo do estágio permitiu que, cada vez mais, ficasse familiarizada com o local de armazenamento dos medicamentos, o que acabou por se revelar bastante importante na agilização dos atendimentos. Adicionalmente, durante esta semana, tive ainda a possibilidade de aprender como se processam as devoluções aos fornecedores.

Posteriormente, ao longo da segunda semana de novembro, assisti a atendimentos, o que me permitiu começar a perceber o funcionamento do novo módulo de atendimento do SIFARMA®, como em geral se processa um atendimento, que informações são importantes transmitir aos doentes em determinadas situações para uma melhor adesão à terapêutica, e de modo a evitar

efeitos adversos, e quais os fatores importantes a considerar durante pedidos de aconselhamento, tendo em contas as questões efetuadas.

Na terceira semana de novembro, iniciei os atendimentos ao público, com supervisão, o que me permitiu ir esclarecendo algumas dúvidas, principalmente em relação ao funcionamento do sistema informático e pedidos de aconselhamento. Também nesta altura aprendi como se realizam encomendas instantâneas de produtos não disponíveis nesse momento na farmácia. Na semana seguinte, comecei a realizar atendimentos autonomamente, o que me permitiu consolidar todos os conhecimentos adquiridos, assim como obter outros que advinham do surgimento de situações novas.

Também durante este mês tive a oportunidade de, juntamente com a Dr^a. Mónica Sofia Loureiro, perceber como se realiza a monitorização da temperatura e humidade dos diversos espaços da farmácia, de acordo com as Boas Práticas de Farmácia Comunitária, parâmetros estes medidos e registados por equipamentos específicos calibrados anualmente.³⁹

Adicionalmente, tive a possibilidade de observar como são efetuadas as encomendas diárias e de reforço aos fornecedores preferenciais da farmácia, a COOPROFAR®, Empifarma®, OCP® Portugal e Alliance, sendo que estas atividades são responsabilidade da DT, a Dr^a. Mónica Sofia Loureiro.

A partir do mês de dezembro, iniciei a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos, nomeadamente pressão arterial, glicemia e colesterol. Inicialmente, realizei estas medições com auxílio dos membros da equipa, passando, posteriormente, a executá-las sozinha. Durante este período, revi alguns dos conhecimentos obtidos durante o curso, particularmente na unidade curricular de Bioquímica Clínica, sobre quais os valores normais para os diferentes parâmetros, pois os utentes, frequentemente, questionavam se os valores estavam ou não dentro da normalidade. Quando os valores se encontravam alterados, tentei perceber, através de algumas questões aos utentes, qual a possível razão, sendo a mais comum o esquecimento da toma de uma dose da medicação prescrita.

Tive ainda a oportunidade de, ao longo dos meses, observar e executar o fecho do contentor do VALORMED, que, quando atinge a sua capacidade máxima, é fechado, executando-se, posteriormente, o seu registo no SIFARMA®.

Finalmente, ao longo do estágio na Farmácia Freamunde, foi-me dada a oportunidade de assistir a diversas formações pontuais na farmácia, o que me possibilitou conhecer produtos novos, bem como entender em que situações os poderei vir a aconselhar.

Atividade 1: O benefício dos tónicos cerebrais no desempenho académico

Contextualização:

Durante o estágio na Farmácia Freamunde, e em particular durante o período correspondente à época de avaliações escolares, percebi que era bastante comum o pedido de aconselhamento relativamente a suplementos alimentares para a fadiga física e mental, por parte de estudantes ou pelos pais dos mesmos, sendo as queixas mais frequentes o cansaço generalizado e a dificuldade de concentração e memorização. Assim, após aperceber-me da minha própria dificuldade nesta área do aconselhamento farmacêutico, considerei interessante realizar uma apresentação numa escola secundária do concelho, a Escola Secundária de Paços de Ferreira (ESPF), durante a qual pudesse dar a conhecer a uma amostra significativa dos alunos do ensino secundário um pouco da área dos suplementos alimentares, particularmente, os tónicos cerebrais (**anexo 4**). Durante a elaboração desta atividade, tive, igualmente, a oportunidade de alargar o meu conhecimento nesta área de crescente relevância, sobretudo em farmácia comunitária.

Desenvolvimento:

Suplementos alimentares são caracterizados como produtos que se destinam a complementar ou suplementar uma dieta nutricionalmente ineficiente. Estes distinguem-se dos medicamentos na medida em que apresentam um efeito benéfico na manutenção do estado de saúde de um indivíduo, no entanto, não possuem propriedades profiláticas nem de tratamento ou cura de doenças.⁴⁰

No mercado, encontram-se disponíveis vários tipos de suplementos com diferentes indicações, sendo um deles os tónicos cerebrais, compostos que irão fortalecer e manter a função cerebral normal. Assim, este tipo de suplemento alimentar poderá ser bastante benéfico em situações em que seja necessário promover a agilidade cerebral e combater a fadiga mental.⁴¹

O cérebro consome cerca de 20% da energia total produzida pelo nosso organismo, mais do que qualquer outro órgão.⁴² Deste modo, um adequado aporte nutricional é imperativo na manutenção da função cognitiva.⁴³ Para além disto, um consumo apropriado de nutrientes essenciais é de particular importância entre a população mais jovem, uma vez que esta faixa etária se encontra ainda em crescimento e desenvolvimento. Contudo, e paradoxalmente, crianças e adolescentes apresentam frequentemente uma alimentação pobre, com baixo valor nutricional.⁴⁴ Adicionalmente, o stress do dia-a-dia apresenta um efeito comprovado no apetite, podendo levar ao aumento ou diminuição do apetite, alterando os padrões alimentares normais.⁴⁵ Desta forma, as exigências académicas e do dia-a-dia, o stress e os hábitos alimentares desajustados estarão na causa das frequentes queixas relacionadas com a fadiga e falta de destreza mentais. Nestas situações, o recurso a suplementos alimentares, nomeadamente tónicos cerebrais, torna-se uma ferramenta importante no combate aos obstáculos procedentes destas situações.^{44,45}

Com o intuito de perceber quais os tónicos cerebrais direccionados para estudantes mais vendidos na Farmácia Freamunde, e qual o padrão de distribuição das suas vendas, realizei uma análise das mesmas entre setembro de 2021 e dezembro de 2022 (**anexo 4**). Este intervalo de tempo compreende o ano letivo de 2021/2022, o 1º período do ano letivo de 2022/2023 e o período de férias, de julho a agosto de 2022. Com isto, pude concluir não só que o consumo deste tipo de suplementos aumenta significativamente durante os períodos letivos comparativamente aos períodos não letivos, mas também que os tónicos cerebrais mais vendidos demonstram ser os das marcas Absorvit®, mentalAction® e Win-Fit®. Assim, procurei averiguar quais as semelhanças e diferenças na composição destes suplementos, chegando à conclusão que todos partilham, na sua base, de uma composição semelhante.

Os componentes mais prevalentes nestas formulações são, indubitavelmente, as vitaminas do complexo B, essenciais em todos os aspetos da função cerebral, devido à sua intervenção nos processos mitocondriais de obtenção de energia e de síntese de neurotransmissores.⁴⁶ As vitaminas C e E apresentam propriedades antioxidantes, reduzindo o dano oxidativo das células do sistema nervoso. Os ácidos gordos polinsaturados do ómega-3, o DHA e EPA são nutrientes constituintes das membranas neuronais. Estes componentes, em particular o DHA, aumentam a fluidez membranar nas regiões sinápticas, facilitando a neurotransmissão, o que melhora os processos cognitivos.⁴⁷ A fosfatidilserina e fosfatidilcolina são também componentes das membranas neuronais importantes na capacidade de memorização.⁴⁸ Uma característica diferenciadora dos tónicos cerebrais é a presença de certos compostos bioativos, como a *Ginkgo biloba*, *Panax ginseng*, *Bacopa monnieri*, coenzima Q10 e Guaraná, que irão contribuir para a manutenção da normal função cognitiva, conferir vitalidade, aumentar as capacidades de memória, atenção e aprendizagem.^{47,49,50} Por fim, a presença de diversos minerais contribui para a manutenção da função cognitiva normal.⁴⁷

Posto isto, é possível deduzir o interesse destes produtos não só no combate à fadiga mental, mas também na maximização das capacidades cognitivas em períodos de maior exigência intelectual e, particularmente, em estudantes que realizem um regime alimentar incapaz de suprir todas as necessidades nutricionais.

Conclusão:

Esta atividade foi integrada no Programa Educação para a Saúde (PES) das escolas portuguesas, tendo uma elevada adesão por parte de professores e alunos, que consideraram este tema de bastante relevância, uma vez que não é um assunto normalmente abordado nas escolas, mas que desperta não só bastante curiosidade como suscita algumas dúvidas. Considerei, ainda, esta atividade importante para o aumento da literacia em saúde da população jovem de Paços de Ferreira, para além de ter permitido expandir o meu conhecimento nesta área, o que se tornou significativo em futuros aconselhamentos.

Atividade 2: Probióticos na prevenção da diarreia associada à toma de antibióticos

Contextualização:

Pelo facto de o período durante o qual ocorreu o meu estágio na Farmácia Freamunde ser coincidente com a época de inverno e, portanto, de maior número de infeções, a toma de antibióticos era bastante frequente, bem como as queixas de diarreia posteriores à toma destes mesmos medicamentos. Assim, devido à elevada ocorrência destas situações surgiu a ideia, juntamente com a equipa da farmácia, de realização de um folheto informativo (**anexo 5**) de modo a alertar antecipadamente a população sobre a possibilidade de ocorrência destes episódios e como podem ser evitados através da toma de probióticos, durante o tratamento antimicrobiano, para restabelecimento da flora intestinal normal. Para além disto, a realização deste tipo de panfleto também se torna bastante útil quando os próprios médicos prescrevem um probiótico juntamente com o antibiótico, pois surge por vezes a dúvida junto dos utentes relativamente à sua função.

Desenvolvimento:

A manutenção do estado de saúde de um indivíduo é largamente influenciado pela sua microbiota intestinal, que diz respeito ao conjunto de microrganismos que colonizam o intestino. Estes microrganismos são considerados, em grande parte, não patogénicos e convivem em harmonia com as células intestinais.^{51,52} Aliás, a sua presença é indispensável, pois auxiliam em processos fisiológicos e nutricionais essenciais, para além de contribuírem para a prevenção da colonização por parte de microrganismos patogénicos que poderão causar doença.^{52,53} O equilíbrio e diversidade da composição da flora intestinal são cruciais para o seu normal funcionamento. Assim, é possível concluir que qualquer fator que interfira com este equilíbrio delicadamente definido irá desregular a microbiota intestinal e, conseqüentemente, alterar o estado de saúde de um indivíduo. Um destes fatores pode ser precisamente a toma de antibióticos.^{51,54}

Os antibióticos são a classe terapêutica utilizada no tratamento de infeções através da eliminação dos microrganismos patogénicos. No entanto, estes não atuam apenas nas bactérias patogénicas alvo, mas também nos microrganismos comensais benéficos, em particular do intestino, alterando a sua composição, densidade e diversidade.^{53,55} Estas alterações estão na origem da diarreia induzida por antibióticos, um dos efeitos secundários mais comuns associados à administração destes medicamentos. Para além disso, estas alterações na composição da microbiota intestinal podem ainda promover a colonização por parte de microrganismos patogénicos oportunistas igualmente causadores de diarreia, tais como *Clostridium difficile*.^{54,55}

A maioria dos antibióticos têm a capacidade de induzir diarreia, no entanto, os antibióticos de largo espectro, tais como aminopenicilinas e associações de aminopenicilinas e ácido clavulânico, apresentam um risco acrescido.^{54,55} Uma vez que estes são os antibióticos mais

prescritos pelos médicos, é possível inferir a razão subjacente às queixas tão frequentes de diarreia durante ou após a toma destes fármacos.⁵⁶

Os probióticos são microrganismos vivos não patogénicos, que incluem bactérias e leveduras, e contribuem para a manutenção do equilíbrio microbiano, especialmente do trato gastrointestinal, e são amplamente recomendados para a prevenção e tratamento da diarreia induzida por antibióticos.^{55,57,58} Estes irão inverter as alterações funcionais e composicionais provocados pelos antibióticos, através de variados mecanismos, tais como exclusão competitiva de microrganismos patogénicos, alteração da composição da microbiota e reposição do metabolismo intestinal normal, modificações nos transportadores de eletrólitos intestinais, uma vez que alterações nas suas concentrações se apresentam como uma das causas possíveis de diarreia, melhorando as respostas imunes intestinais, por inibição da ativação de vias pro-inflamatórias por antibióticos, e, por fim, restabelecimento da integridade da barreira intestinal.⁵⁵ Além disto, a toma de probióticos irá repor a densidade e diversidade microbiana normal do intestino, para além de que certas espécies apresentam a capacidade de produzir compostos antibacterianos que inibem o crescimento de agentes patogénicos.^{52,55}

De facto, a toma de probióticos o mais precocemente possível durante o tratamento antimicrobiano demonstra prevenir a diarreia associada a esta terapia, tanto em crianças como em adultos.^{59,60} Num estudo publicado em julho de 2021, conclui-se que probióticos contendo várias espécies de *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, *Bifidobacterium* e *Streptococcus*, administradas isoladamente ou em combinação, durante e 2 a 28 dias após o tratamento, diminuíram a ocorrência de diarreia em adultos.⁵⁹

Embora este efeito adverso seja transversal a adultos e crianças, este último grupo parece ser particularmente afetado, uma vez que esta é a faixa etária para a qual a frequência de prescrição de antibióticos é significativamente maior. Assim, e do mesmo modo, outro estudo realizado com o objetivo de perceber o benefício dos probióticos em crianças a realizarem terapia antimicrobiana, verificou, igualmente, uma diminuição da incidência de diarreia aquando da administração de probióticos contendo espécies de *Lactobacillus*, *Saccharomyces*, e *Bifidobacterium*, durante o tratamento com antibióticos.⁶⁰

Para além disto, as guidelines da *World Gastroenterology Organisation Global* preveem, precisamente, a utilização de probióticos para a prevenção da diarreia associada a antibióticos.⁶¹

Conclusão:

Após esta análise, realizei um folheto informativo no qual foi exposta toda esta informação, numa linguagem simples e de fácil compreensão, para que a generalidade da população compreendesse, com a máxima clareza, a importância e benefício da toma de um probiótico, durante a terapia antibiótica, no restabelecimento da microbiota intestinal e, particularmente, na prevenção da diarreia associada a antibióticos.

Atividade 3: Aconselhamento farmacêutico em situações agudas de tosse

Contextualização

A tosse é um dos sintomas respiratórios associados a constipações e estados gripais mais frequente e, dada a época do ano em que decorreu o estágio em farmácia comunitária ser a altura típica destes problemas, as queixas de tosse, seca ou produtiva, foram recorrentes ao longo de todo o estágio, assim como os pedidos de aconselhamento para o seu tratamento. Deste modo, tendo em conta o elevado volume destes pedidos de aconselhamento, decidi aprofundar o meu conhecimento nesta área, nomeadamente, sobre o tipo de medicamentos disponíveis no mercado para o tratamento da tosse, com o objetivo de agilizar os meus atendimentos, permitindo-me aconselhar com mais confiança e de modo mais completo.

Desenvolvimento:

A tosse é ato reflexo normal do nosso organismo e consiste num mecanismo que promove a remoção de materiais estranhos que possam ser aspirados ou inalados, tais como partículas de pólen, ou patógenos, ou secreções das vias respiratórias superiores.^{62,63} Em situações normais, a tosse corresponde a um importante mecanismo protetor das vias respiratórias e pulmões, mas, em situações em que esta se torna persistente, é não só incomodativo para o paciente, como também pode conduzir ao dano da mucosa das vias respiratórias, sendo, deste modo, importante o seu tratamento.⁶³

Atendendo ao seu tempo de duração, a tosse pode ser considerada crónica, se tiver mais de 3 semanas de duração, e nestes casos os pacientes devem ser encaminhados para o médico para tratamento das causas subjacentes, ou aguda, se tiver uma duração inferior a 3 semanas. Geralmente, os episódios agudos de tosse devem-se a infeções virais do trato respiratório superior (constipações) e são, normalmente, autolimitados.^{62,64} Contudo, podem requerer tratamento farmacológico devido à sua persistência e/ou incomodidade para o paciente. A tosse aguda pode ser ainda uma consequência de sinusite, asma, rinite alérgica, DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica), refluxo gastroesofágico, tabaco, entre outros fatores, que devem ser considerados durante o atendimento.⁶²

Existem dois principais tipos de tosse, a tosse seca e a tosse produtiva (acompanhada de expectoração).⁶⁵ A tosse seca é caracterizada como uma tosse irritativa, não associada à produção de expectoração, que resulta de uma irritação ou inflamação das vias respiratórias superiores, e a tosse produtiva está associada à produção de expectoração, que auxilia na remoção de partículas estranhas e resulta, geralmente, de uma irritação do trato respiratório inferior.^{65,66} A descrição por parte dos doentes de uma tosse seca, acompanhada de acessos ocasionais de expectoração, também é frequentemente relatada.

A terapia farmacológica a implementar deve não só ter em consideração o tipo de tosse do doente, mas também as indicações, contraindicações, interações e precauções de cada substância ativa, bem como as preferências do doente.

Para o tratamento da tosse seca devem ser aconselhados antitússicos, ou seja, fármacos que suprimem a tosse.⁶⁷ Estes podem ter uma ação central, através da inibição dos recetores da tosse ao nível do sistema nervoso central, tal como o dextrometorfano (Benflux® Tosse Seca), ou uma ação periférica tal como a levodropropizina (Levotuss®).⁶⁷

Assim como a codeína (fármaco antitússico sujeito a prescrição médica), também o dextrometorfano é um derivado opiáceo, no entanto, não apresenta os efeitos indesejados observados com a codeína, tais como sonolência, náusea, dependência e obstipação, apesar de revelar uma eficácia semelhante.⁶⁸ Este fármaco pode ainda ser administrado a crianças a partir dos seis anos.⁶⁷ A levodropropizina é um fármaco não opióide que pode ser administrado a adultos e crianças com idade superior a dois anos e apresenta a vantagem de ter uma formulação em comprimidos, para além do xarope.^{68,69}

A tosse seca pode ter ainda uma origem alérgica e, neste caso, o seu tratamento pode passar pela administração de anti-histamínicos, particularmente os antagonistas dos recetores H1, tais como a difenidramina, que aumentam o limiar da tosse, devido às suas propriedades anticolinérgicas e ação central.^{70,71}

O tratamento da tosse produtiva passa pela administração de expetorantes e mucolíticos.^{71,72} Os expetorantes facilitam a excreção das secreções respiratórias por aumento do seu volume, como é o caso da guaifenesina.^{71,72} Os mucolíticos, tais como a acetilcisteína, carbocisteína, bromexina, ambroxol e erdoseína, são fármacos que alteram as propriedades das secreções respiratórias, diminuindo a sua viscosidade, facilitando a sua eliminação.^{71,72} Em caso de tosse produtiva, nunca devem ser administrados antitússicos, uma vez que isto pode levar à acumulação das secreções e, por conseguinte, a um agravamento do quadro clínico, excetuando situações particulares em que a tosse possa interferir com o sono.⁷¹ É importante referir também que, quando o paciente apresenta sintomatologia coincidente com a tosse produtiva, devem ser tidos em conta outros fatores como presença de febre, dor de garganta e fadiga, uma vez que estes podem ser sintomas relacionados com uma infeção respiratória e, neste caso, o paciente deve ser encaminhado para o médico para o tratamento da causa subjacente à tosse.⁷³

Em casos em que a tosse é indefinida, ou seja, tosse seca com acessos ocasionais de expetoração, podem ainda ser utilizadas formulações contendo uma mistura de produtos naturais tais como mel, musgo da Islândia (tosse seca e irritativa), tomilho e raiz de alteia (tosse produtiva).^{74,75}

Conclusão:

Esta análise permitiu que ficasse mais familiarizada com todas as substâncias que podem ser utilizadas no tratamento sintomático da tosse seca, produtiva e indefinida, o que me permitiu ganhar mais confiança durante os atendimentos, quando existiam pedidos de aconselhamento para estas situações.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1: Eficácia e segurança de combinações de antidiabéticos orais, nomeadamente, metformina/vildagliptina e metformina/sitagliptina, relativamente às monoterapias

1. Introdução

A Diabetes mellitus (DM) é uma doença metabólica crónica de preocupação e incidência crescentes a nível mundial, afetando cerca de 9% da população mundial até 2019, ou seja, cerca de 463 milhões de pessoas.⁷⁶ Esta doença, caracterizada por uma hiperglicemia persistente anormal, apresenta dois principais tipos: Diabetes mellitus tipo 1 (DMT1), associada à produção insuficiente da hormona insulina, e Diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), definida pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à mesma. O tratamento desta doença passa pela administração exógena de insulina, no caso da DMT1, e em certos casos de DMT2, no entanto, este último tipo é mais frequentemente tratado com o recurso a antidiabéticos orais. Sendo que a DMT2 representa 95% de todos os casos de DM, é possível perceber a relevância desta última classe terapêutica.⁷⁷ De facto, durante o estágio em farmácia comunitária, a dispensa de antidiabéticos orais, em combinação ou em monoterapia, foi predominante. Para além disto, o término das patentes das combinações de antidiabéticos orais de marca (Janumet®, Efficib®, Velmetia®, Eucreas®, Zomarist®, Icandra®) levou ao aparecimento dos, até então, inexistentes medicamentos genéricos deste tipo de terapia, fazendo com que na farmácia estes tivessem de ser acomodados juntamente com os restantes medicamentos antidiabéticos genéricos de monoterapia já existentes previamente no mercado.

2. Homeostase da glicose

A insulina é uma hormona polipeptídica produzida pelas células β pancreáticas e armazenada em vesículas até ao momento da sua libertação. Esta é despoletada pelo aumento da concentração sanguínea de glicose detetado pelos transportadores GLUT-2 (*Glucose Transporter 2*), que internalizam a glicose circulante, provocando alterações nos canais iónicos das células dependentes de ATP com consequente despolarização da membrana celular e abertura dos canais de cálcio. O subsequente aumento do cálcio intracelular vai conduzir à fusão das vesículas contendo insulina com a membrana celular, resultando na libertação da hormona para a corrente sanguínea. Posteriormente, esta ligar-se-á aos seus recetores celulares, presentes em diversos tecidos, com elevadas especificidade e afinidade.⁷⁸ A ligação da insulina aos recetores induz uma série de fosforilações que irão provocar diversos efeitos, tais como translocação dos recetores da glicose, particularmente os GLUT-4, para a membrana celular para captação da glicose, aumento da síntese de glicogénio no fígado e tecido muscular, aumento da síntese proteica a nível do tecido muscular e aumento da lipogénese e diminuição da lipólise no tecido adiposo, entre outros.⁷⁹

Outras hormonas apresentam um papel importante na homeostase da glicose, tais como a glucagina e as incretinas.⁷⁹

A glucagonina, produzida pelas células α pancreáticas, apresenta funções opostas à insulina no sentido em que a sua ação consiste na mobilização da glicose armazenada no fígado sob a forma de glicogénio, aumentando, assim, a sua concentração sanguínea. Isto é particularmente relevante em situações de jejum ou de exercício físico intenso.^{79,80}

As incretinas, especificamente a GPL-1 e a GIP, são hormonas intestinais, secretadas pelas células enteroendócrinas L aquando da ingestão da glicose presente na dieta, e estimulam a síntese pancreática de insulina. A GPL-1, em particular, apresenta outros efeitos biológicos como inibição da síntese de glucagonina e o atraso do esvaziamento gástrico. No entanto, estas hormonas são rapidamente degradadas por várias enzimas, particularmente a DPP-4 (dipeptidil peptidase 4).^{79,81}

Assim, todas estas hormonas têm um papel muito importante na homeostase da glicose, contribuindo para uma glicemia adequada.

3. Diabetes mellitus tipo 2

Tal como mencionado anteriormente, a DMT2 é caracterizada por uma resistência dos tecidos à ação da insulina, associada a uma relativa disfunção das células β pancreáticas. Esta última situação pode ocorrer devido a diversos fatores, incluindo inflamação e stress inflamatório e oxidativo das células β resultante de obesidade, hiperglicemias ou hiperlipidemias. Esta disfunção das células β leva a uma produção inadequada e insuficiente de insulina, resultando em hiperglicemia.⁷⁸ A resistência à insulina é a característica principal deste tipo de DM e pode ser definida como uma diminuição da resposta a níveis normais de insulina circulante. A resistência à insulina ocorre principalmente no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo e está associada a vários fatores, tanto hereditários como adquiridos.⁸² Os fatores hereditários permanecem em grande parte pouco esclarecidos, embora mutações em proteínas da cascata de fosforilações, em recetores de insulina e transportadores da glicose tenham sido identificadas como possíveis causas hereditárias para o desenvolvimento desta resistência. Fatores adquiridos estão relacionados com sedentarismo, obesidade (relacionada com vários estados inflamatórios), idade, hiperglicemia, aumento da concentração de ácidos gordos livres circulantes e efeitos de algumas medicações.⁸²

4. Diagnóstico de diabetes e objetivos terapêuticos

Segundo a Norma DGS N.º 2/2001, de 14/01/2011, o diagnóstico de diabetes é efetuado de acordo com os seguintes critérios:⁸³

- a) Glicemia em jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- b) Sintomas clássicos da doença + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- c) Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose; ou
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.⁸³

O objetivo terapêutico para doentes com DMT2 é o atingimento de um valor de HbA1c $\leq 7,0\%$. Contudo, este valor pode ser ajustado para cada doente, individualmente, de acordo com outros fatores, tais como a esperança de vida, os anos de diabetes, o risco de hipoglicemia e a presença de doença cardiovascular e/ou de outras comorbilidades.^{84,85}

5. Antidiabéticos Orais

Os antidiabéticos orais são o tipo de fármacos hipoglicemiantes mais utilizados no tratamento da DMT2 e apresentam diferentes estratégias terapêuticas e, por conseguinte, diferentes mecanismos de ação.⁷⁹ Existem os antidiabéticos que estimulam a secreção de insulina, tais como as sulfonilureias e as meglitinidas, os fármacos que alteram a absorção da glicose, designadamente os inibidores da α -glucosidade, os fármacos que diminuem os níveis de glicose, tais como as biguanidas, nomeadamente, a metformina, um dos fármacos antidiabéticos mais antigos, e as tiazolidinadionas, os fármacos que mimetizam a ação das incretinas ou prolongam a ação das mesmas, como os agonistas GLP-1 e os inibidores da DPP-4 (dos quais se destacam a sitagliptina e vildagliptina), respetivamente, e os inibidores do SGLT2.⁷⁹

5.1. Metformina

De acordo com as *guidelines* da American Diabetes Association (ADA) e da European Association for the Study of Diabetes (EASD), a metformina consiste na primeira linha de tratamento da DMT2.⁸⁶ Apesar do seu mecanismo e ação ainda não se encontrar completamente esclarecido, vários são os efeitos que parecem estar relacionados com a sua ação anti-hiperglicemiante. Este fármaco apresenta uma ação a nível mitocondrial, inibindo o complexo I da cadeia respiratória, levando, consequentemente, a uma diminuição da produção de ATP.⁸⁶ Isto resulta num aumento dos ratios ADP:ATP e AMP:ATP intracelulares, o que, por sua vez, ativa a AMPK (Proteína Cinase Ativada por Adenosina Monofosfato), um sensor energético celular que ao detetar este estado de stress energético irá provocar a ativação de processos catabólicos de produção de ATP e inibição de processos que consumam ATP.⁸⁶ A produção de glicose através da gluconeogénese hepática é um processo energeticamente dispendioso, necessitando de seis equivalentes de ATP por molécula de glicose sintetizada.⁸⁶ Assim, um dos efeitos da ativação da AMPK será a inibição da gluconeogénese hepática. Para além disto, o aumento do ratio AMP:ATP intracelular irá inibir a frutose 1,6-bifosfato, uma enzima essencial no processo de gluconeogénese, contribuindo para a sua inibição.^{86,87} Outro efeito da ativação da AMPK consiste na fosforilação de duas isoformas da carboxilase acetil-coenzima A (ACC), o que inibe a síntese de lípidos, aumentando, ao invés, a sua oxidação, reduzindo o armazenamento hepático dos mesmos, o que contribui, assim, para o aumento da sensibilidade hepática à insulina.^{86,87}

Os efeitos da metformina não se circunscrevem apenas ao fígado, o intestino parece ser outro alvo da ação deste fármaco.⁸⁴ De facto, a metformina aumenta o metabolismo anaeróbico da

glicose, captada da circulação, a nível dos enterócitos, e estimula ainda a produção de GLP-1 que, como mencionado anteriormente, contribui para a homeostasia da glicose.⁸⁶

5.1.1. Propriedades Farmacocinéticas

A metformina, após administração, obtém o seu pico de concentração às 3 horas. Este fármaco é predominantemente absorvido no intestino delgado após distribuição sistémica, sendo posteriormente eliminado de modo inalterado por via urinária, pois este não sofre metabolização.⁸⁶

5.2. Inibidores da DPP-4

A DPP-4 é uma enzima que rapidamente degrada e inativa as hormonas incretinas libertadas pelos enterócitos, como a GLP-1 e GIP, entre outros péptidos.⁸⁸ Assim, é possível perceber que a inibição desta enzima irá aumentar o tempo de semi-vida e a concentração endógena destas hormonas em jejum e pós-prandial. Isto, consequentemente, aumenta a secreção hepática de insulina e diminui a produção de glucagonina, uma vez que estas são as funções destas hormonas.^{88,89} Para além disto, em estudos com modelos animais, estes fármacos revelaram aumentar a massa e função das células β pancreáticas.⁸⁸ A sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina e alogliptina são exemplos de inibidores com elevada afinidade para a DPP-4.⁸⁸

5.2.1. Propriedades Farmacocinéticas das Sitagliptina

A dose diária máxima de sitagliptina para o tratamento da DMT2 consiste em 100 mg apenas numa toma, em pacientes sem compromisso renal. O seu pico de concentração plasmático é obtido 1 a 4 horas após administração e apresenta um tempo de semi-vida de, aproximadamente, 12 horas e 30 minutos. Este fármaco é ainda metabolizado a nível hepático, essencialmente pela isoforma CYP3A4, e eliminado principalmente por via urinária.^{89,91}

5.2.2. Propriedades Farmacocinéticas da Vildagliptina

A dose diária recomendada consiste em 50 a 100 mg distribuídos por uma ou duas tomas, respetivamente, para o tratamento da DMT2. O pico de concentração plasmático é observado 1 hora e 42 minutos após administração oral. Apresenta um tempo de semi-vida de cerca de 2 horas. Este fármaco é metabolizado por hidrólise sendo esta metabolização a principal via de eliminação.^{89,92}

6. Combinações de antidiabéticos

Com o avançar natural da doença, e principalmente devido à progressão da disfunção das células β , a monoterapia pode acabar por não ser suficiente para o cumprimento do objetivo terapêutico dos pacientes com DMT2. Assim, é recomendado que estes iniciem a toma de duas classes de antidiabéticos orais distintas, a designada terapia de combinação de antidiabéticos.⁹³

Para além desta situação, a toma de um fármaco que combine classes de antidiabéticos distintas apresenta, adicionalmente, a vantagem de reduzir alguns dos efeitos adversos observados com doses mais elevadas dos fármacos em monoterapia, além de poder permitir um melhor controlo glicémico devido à combinação de diferentes mecanismos de ação potencialmente complementares.⁹⁴ Ainda, a toma de um medicamento apenas, comparativamente à toma de dois separadamente, aumenta e melhora a adesão à terapêutica, permitindo também um melhor controlo glicémico.⁹⁴

6.1. Metformina/Sitagliptina

Ambos os fármacos apresentam mecanismos de ação distintos, no entanto complementares. A metformina aumenta a sensibilidade à insulina e reduz os níveis sanguíneos de glicose, principalmente por redução da gluconeogénese hepática, para além de também apresentar a capacidade de aumentar os níveis de GLP-1. A sitagliptina reduz os níveis séricos de glicose ao inibir a enzima que degrada a GLP-1, que, por sua vez, estimula a libertação de insulina e reduz a secreção de glucagonina. Estes mecanismos de ação supletivos podem, possivelmente e igualmente, apresentar um efeito aditivo no controlo glicémico.⁸⁶⁻⁸⁹

Num grande estudo randomizado, realizado em 2007, foi testada, ao longo de 24 semanas, a eficácia das monoterapias de sitagliptina, metformina, a combinação de ambos os fármacos e placebo no controlo glicémico. Com este efeito, foram escolhidos 1091 pacientes com DMT2 e com uma HbA1C de 7,5-11%, que, posteriormente, foram inseridos, aleatoriamente, em seis grupos, cada um com um regime terapêutico diário distinto: sitagliptina 100 mg/metformina 1000 mg; sitagliptina 100 mg/metformina 2000 mg; metformina 1000 mg; metformina 2000 mg (divididas por duas doses diárias); sitagliptina 100 mg ou placebo.⁹⁵ O objetivo primário (*primary endpoint*), neste estudo, considerou-se ser uma redução, ao final de 24 semanas, dos valores de HbA1C, comparativamente aos valores observados no início do estudo (*baseline*).⁹⁵ De facto, ao final das 24 semanas, todos os regimes terapêuticos revelaram reduções significativas nos valores de HbA1C, comparativamente ao início do estudo e placebo. Adicionalmente, também se observou que as combinações terapêuticas resultavam numa superior redução dos valores de HbA1C relativamente às monoterapias.⁹⁵

Tabela 3. Alterações na HbA1C (%) (Adaptado de [95])

	Nº de doentes	Valores <i>Baseline</i> (%)	Valores 24 semanas (%)	Valores comparativamente à <i>baseline</i> (%)	Valores comparativamente ao placebo (%)
Placebo	165	8,68±1,00	8,88±1,47	0,17	_____
Sitagliptina 100 mg	175	8,87±0,99	8,18±1,45	-0,66	-0,83

Metformina 1000 mg	178	8,90±1,00	8,04±1,36	-0,82	-0,99
Metformina 2000 mg	177	8,68±0,91	7,58±1,27	-1,13	-1,30
Sitagliptina 100 mg + Metformina 1000 mg	183	8,79±1,00	7,37±1,20	-1,40	-1,57
Sitagliptina 100 mg + Metformina 2000 mg	178	8,76±0,95	6,87±1,09	-1,90	-2,07

Para além disto, neste estudo, também se verificou que as combinações de sitagliptina e metformina foram os regimes terapêuticos que resultaram numa maior redução da concentração sanguínea de glicose em jejum, ao fim de 24 semanas, comparativamente ao placebo, para além de aumentarem significativamente a HOMA-β (Homeostasis Model Assessment of β-cell function), um modelo que avalia a função das células β, em comparação com as monoterapias e reduzirem significativamente a HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), o que indica, respetivamente, uma melhoria da função das células β e uma diminuição da resistência à insulina, ambos os problemas associados à fisiopatologia da doença.⁹⁵ Estes efeitos podem ser possivelmente explicados pelas ações dos dois fármacos no aumento dos níveis de GLP-1, pois esta hormona incretina apresenta a capacidade de estimular a diferenciação e proliferação das células β e ainda inibir a apoptose das mesmas, segundo vários estudos pré-clínicos.⁹⁵

Conjuntamente, foi realizado um subestudo com 117 pacientes com valores de HbA1C superiores a 11%. A estes doentes foi administrada uma combinação de sitagliptina 100 mg e metformina 2000 mg dividida, novamente, por duas doses diárias. Neste grupo verificou-se uma redução em 2,90% da HbA1C, relativamente aos valores observados no início do tratamento, reforçando, assim, as descobertas do estudo inicial.⁹⁵

Num outro estudo, foram administrados sitagliptina 100 mg/dia ou placebo, durante 24 semanas, a 701 pacientes que já realizavam tratamento prévio com metformina (≥ 1500 mg/dia).⁹⁶ Estes pacientes apresentavam uma HbA1C entre 6,4 a 11%, ou seja, apesar do tratamento com metformina, este revelou-se ineficaz no que toca ao controlo glicémico. Após a adição da sitagliptina ao tratamento corrente, foram observados, no final das 24 semanas, efeitos semelhantes ao estudo anteriormente mencionado, isto é, uma redução significativa da HbA1C (*primary endpoint*), comparativamente ao início do tratamento, e ao placebo, uma redução da concentração de glicose plasmática em jejum (FPG – *Fasting Plasma Glucose*), comparativamente com o placebo, e um aumento da insulina em jejum, da HOMA-β e do índice

que avalia a sensibilidade à insulina (QUICKI), entre outros parâmetros. Para além disto, este tratamento também revelou, de modo estatisticamente relevante, reduzir o colesterol total, triglicérideos, colesterol não HDL e o ratio triglicérideos-colesterol não HDL e aumentar o colesterol HDL, após as 24 semanas, o que contribui para um certo efeito protetor a nível cardiovascular.⁹⁶ Assim, a inclusão de sitagliptina à terapia com metformina permitiu um aumento do controlo glicémico e uma melhoria dos parâmetros relacionados com a fisiopatologia da doença, para além de ter melhorado os parâmetros lipídicos.⁹⁶

Quanto aos efeitos secundários, a sua incidência parece ser semelhante entre os grupos aos quais foram administradas as combinações e as monoterapias, sendo que a combinação metformina + sitagliptina não levou ao aumento de efeitos adversos gastrointestinais frequentemente observados nos tratamentos de metformina em monoterapia. Ambos os regimes terapêuticos revelaram uma baixa incidência de hipoglicemia e ambos resultaram numa diminuição do peso, exceto o grupo ao qual foi administrada a sitagliptina em monoterapia.⁹⁶

6.2. Metformina/Vildagliptina

Esta combinação de fármacos apresenta, novamente, mecanismos de ação complementares, iguais aos dos fármacos mencionados anteriormente, no sentido em que a vildagliptina também é um fármaco inibidor da DPP-4 e com efeitos aditivos no que toca ao controlo glicémico.

Este facto foi comprovado por diversos estudos, nomeadamente um estudo randomizado realizado em 2007, ao longo de 24 semanas, em pacientes com DMT2 a realizarem terapia com metformina (≥ 1500 mg/dia), no entanto ineficaz.⁹⁷ Estes pacientes (HbA1C 7,5-11%) foram aleatoriamente distribuídos por 3 grupos, aos quais foram administrados vildagliptina 50 mg/dia, vildagliptina 100 mg/dia e placebo, respetivamente, em combinação com o tratamento de metformina prévio.⁹⁷ Nos primeiros dois grupos, foi possível observar uma redução significativa da HbA1C e da concentração de glicose plasmática em jejum (FPG), principalmente no grupo ao qual foi administrada a dose mais elevada de vildagliptina, comparativamente com o placebo, demonstrando que os tratamentos de combinação (metformina + vildagliptina) permitem um melhor controlo glicémico.⁹⁷

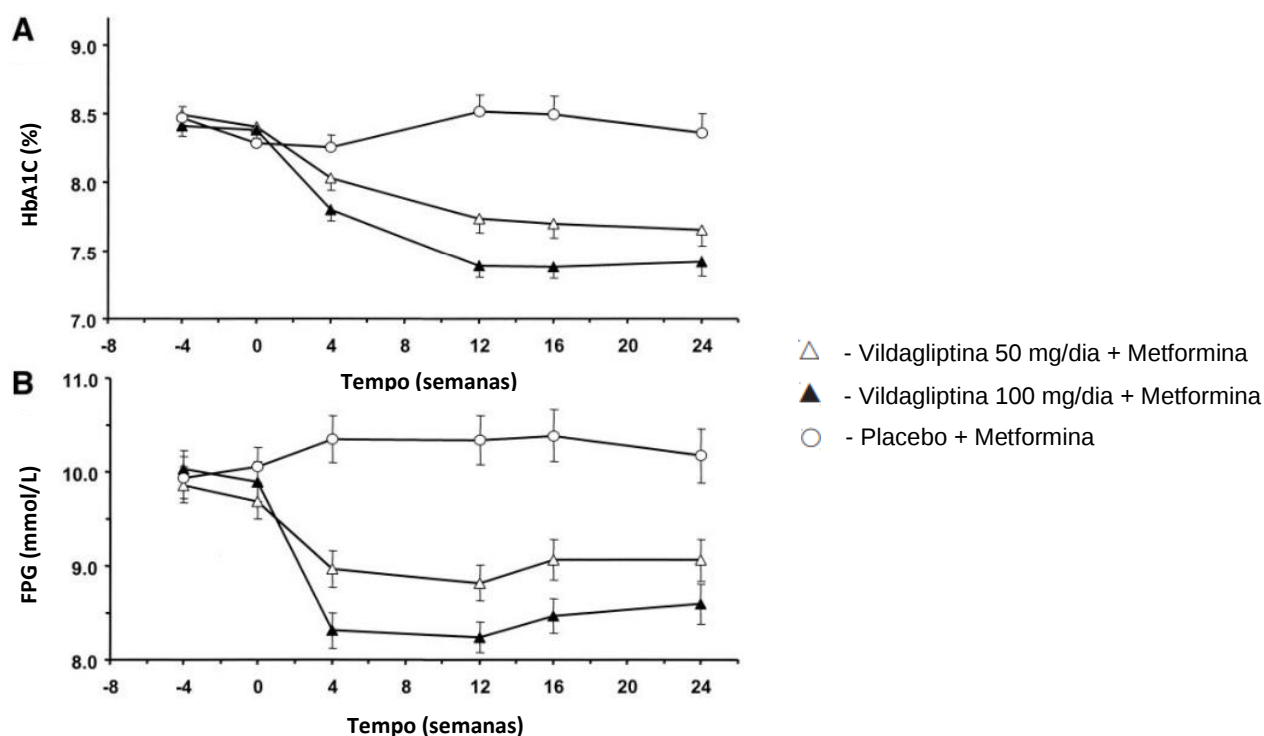


Figura 1. Alterações na HbA1C (%) e FPG (mmol/L) (Adaptado de [97])

Adicionalmente, após as 24 semanas, a concentração de glicose pós-prandial às 2 horas diminuiu significativamente nos grupos aos quais foram administrada as combinações de metformina e vildagliptina, relativamente aos quais foi administrado o placebo.⁹⁷

Para além destes parâmetros, também foi avaliada a função das células β , através do ratio taxa de secreção de insulina/glicose, que, após as 24 semanas de tratamento, revelou ter sido aumentada pelos tratamentos que incluíam vildagliptina, relativamente aos que incluíam o placebo. Esta descoberta demonstra que apesar do mecanismo de ação principal da vildagliptina ser a inibição da DPP-4, uma melhoria da função das células β pancreáticas também parece estar relacionada com os seus efeitos hipoglicemiantes.⁹⁷

No que concerne aos parâmetros lipídicos, esta combinação não revelou efeitos significativos no perfil lipídico em jejum, à exceção dos triglicerídeos, que aumentaram menos nos grupos tratados com vildagliptina, relativamente ao placebo.⁹⁷

Apesar deste estudo se ter focado na adição de vildagliptina a um tratamento já corrente com metformina, estudos de farmacocinética (realizados com doses fixas de vildagliptina e metformina de 50/850 mg e 50/1000 mg) demonstram que a coadministração de vildagliptina e metformina separadas é bioequivalente à administração de vildagliptina e metformina simultaneamente.⁹⁸

Num outro estudo, avaliou-se a eficácia das combinações de metformina 1000 mg + vildagliptina 50 mg e metformina 500 mg + vildagliptina 50 mg, em comparação com as monoterapias de vildagliptina 50 mg e de metformina 1000 mg, todos os tratamentos administrados duas vezes por dia.⁹⁹ Estes tratamentos foram administrados a pacientes com uma HbA1C de 7,5 a 11% que nunca realizaram nenhum tratamento anti hiperglicemizante ou não tomaram um agente antidiabético oral por 12 ou mais semanas antes do estudo. O objetivo primário deste estudo foi demonstrar que os tratamentos de combinação resultam numa maior redução da HbA1C, após as 24 semanas do estudo, do que os tratamentos de monoterapia.⁹⁹ De facto, apesar de após as 24 semanas todos os tratamentos revelaram reduzir a HbA1C, as maiores diferenças foram observadas nas combinações terapêuticas com reduções de -1,8% (1000 mg + vildagliptina 50 mg), -1,6% (metformina 500 mg + vildagliptina 50 mg), em comparação com -1,4% (metformina 1000 mg) e -1,1% (vildagliptina 50 mg). Ou seja, as combinações revelaram alterações mais estatisticamente significativas da HbA1C que as monoterapias, particularmente a combinação de vildagliptina com a dose mais elevada de metformina.⁹⁹

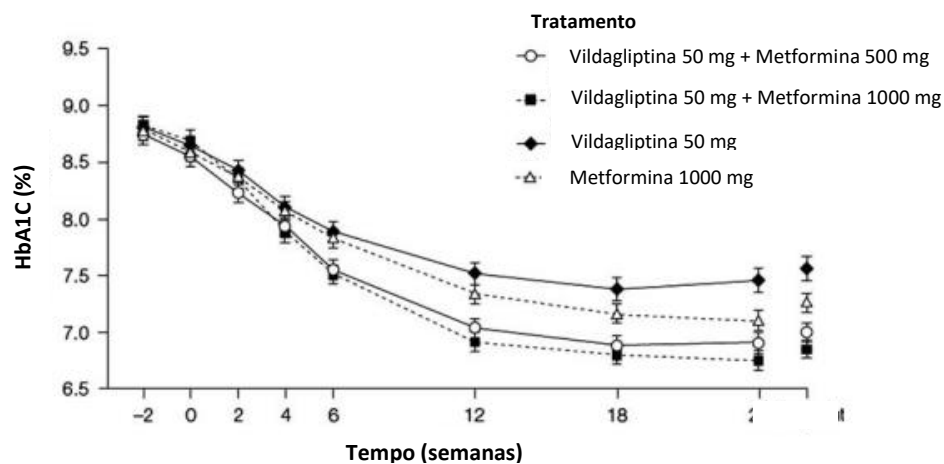


Figura 2. Alterações na HbA1C (%) (Adaptado de [99])

Para além disso, também foi possível observar uma redução da concentração da glicose plasmática em jejum (FPG), após 24 semanas, em todos os grupos de tratamento, em particular na combinação de vildagliptina com a dose mais elevada de metformina.⁹⁹

Adicionalmente, as combinações terapêuticas não resultaram em nenhum aumento de peso corporal dos pacientes, pelo contrário, provocaram uma ligeira redução do mesmo. O que é bastante importante, uma vez que uma grande parte dos pacientes com DMT2 é obeso. Quanto ao perfil lipídico em jejum, este não sofreu alterações significativas com nenhum dos tratamentos de combinação, revelando apenas uma ligeira melhoria no grupo tratado com vildagliptina e a dose mais elevada de metformina, com uma diminuição do colesterol total.⁹⁹

Assim, este estudo demonstra, então, que doses fixas de vildagliptina + metformina administradas, simultaneamente, são mais eficazes no controlo glicémico que as monoterapias.⁹⁹

Igualmente à combinação apresentada previamente (metformina + sitagliptina), também a combinação de metformina e vildagliptina parece ser bem tolerada. Para além de estar associada a raros casos de hipoglicemia, não parece, inclusive, estar associada a nenhuma alteração no peso dos pacientes. Ademais, no primeiro estudo mencionado, efeitos adversos do foro gastrointestinal foram observados com significativa menor frequência nos grupos a realizarem a terapia de combinação do que nos pacientes a receberem metformina + placebo.^{97,99}

7. Conclusão

Existem vários estudos que sugerem que os inibidores da DPP-4, tais como a sitagliptina e vildagliptina, quando usados em combinação com metformina, apresentam uma eficácia superior devido aos efeitos sinérgicos no que toca ao aumento das concentrações plasmáticas de GLP-1.¹⁰⁰ Através desta análise, é precisamente este facto que se verifica. A combinação destes fármacos com mecanismos de ação complementares resulta numa eficácia superior, permitindo que os pacientes mais facilmente atinjam os objetivos terapêuticos para eles definidos, comparativamente com as monoterapias. Uma vez que, segundo as *guidelines*, o objetivo terapêutico dos doentes com DMT2 é uma HbA1C $\leq 7,0\%$, o facto dos estudos mencionados, entre outros, demonstrarem que estas combinações de antidiabéticos reduzem de forma bastante significativa a HbA1C permite concluir que estas terapias possibilitam que o objetivo terapêutico seja obtido mais facilmente e de forma mais eficaz, relativamente às monoterapias. Isto pode ser justificado pela ação sinérgica no aumento da concentração de GLP-1, tal como mencionado, mas também pela melhoria da função das células β pancreáticas e redução da resistência à insulina (repetidamente constatados pelos estudos), os principais fatores associados à fisiopatologia da doença. Para além disto, estes tratamentos não parecem aumentar o risco de hipoglicemia, o peso corporal ou fatores de risco cardiovascular, como os parâmetros lipídicos, enquanto oferecem um melhor controlo glicémico.

Esta análise, relativamente à eficácia e segurança das combinações de antidiabéticos orais (Metformina/Sitagliptina e Metformina/Vildagliptina) relativamente às monoterapias, foi apresentada à equipa da Farmácia Freamunde (**anexo 6**).

Tema 2: Enxaqueca: doença e tratamento farmacológico

1. Introdução

A enxaqueca é uma doença neurológica caracterizada por uma cefaleia pulsátil recorrente, tipicamente unilateral, de intensidade moderada a severa, geralmente acompanhada por vários outros sintomas.¹⁰¹ Esta doença é relativamente comum, afetando mais de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo, particularmente do sexo feminino, e acarretando 18,5 bilhões de euros em custos por ano, na Europa. Assim, podemos considerar a enxaqueca um problema com grande impacto individual, económico e social.^{101,102}

Para além de ser classificada como uma doença genética, uma vez que a existência de um familiar afetado por enxaqueca aumenta a predisposição de um indivíduo desenvolver a patologia, é também considerada uma das doenças neurológicas mais incapacitantes e causadora de elevada morbilidade. Deste modo, o tratamento da enxaqueca para alívio dos sintomas assume um papel de destaque. Contudo não existe ainda uma cura definitiva para esta doença.^{102,103} As opções terapêuticas para o tratamento desta patologia fazem parte de um leque alargado, incluindo medicamentos não sujeitos a receita médica e fármacos mais específicos, permitindo, assim, ao farmacêutico poder também intervir e aconselhar nestas situações.¹⁰³

2. Epidemiologia

A enxaqueca é uma das doenças neurológicas com mais elevada e crescente prevalência a nível mundial, prejudicando profundamente a qualidade de vida dos indivíduos afetados, reduzindo a capacidade funcional e de trabalho e causando grande sofrimento pessoal e familiar.¹⁰⁴ De acordo com o *Global Burden of Disease* (GBD) de 2019, ao longo das últimas três décadas, a prevalência de enxaqueca aumentou, substancialmente, a nível mundial, aumentando de 721,9 milhões de pessoas afetadas, em 1990 para 1,1 bilhão, em 2019.¹⁰⁵ Para além disso, também este estudo revelou que a enxaqueca é uma das principais causas de incapacidade expressa em YLD's (Years Lived with Disability), globalmente, ocupando o 2º lugar.¹⁰⁶

Tabela 4. GBD 2019. Principais causas de incapacidade global (expressa em YLD's) por sexo e idade. (Adaptado de [106])

Sexo	Faixa etária	Posição	Causa	% total de YLD's
Ambos	Todas	1	Dores lombares	7.4 [6.2–8.7]
		2	Enxaqueca	4.9 [0.8–10.1]
		3	Perda de audição associada à idade	4.7 [3.8–5.7]

A prevalência desta doença também parece estar diretamente relacionada com o sexo e a idade, afetando, particularmente, a faixa etária dos 35-39 anos e, principalmente, o sexo feminino.¹⁰⁴ Antes da adolescência, a prevalência de enxaqueca parece ser maior no sexo masculino, revertendo-se para o sexo feminino após esse período, talvez devido ao início das

alterações hormonais observadas com o início do ciclo menstrual.¹⁰⁷ A partir dos 40 anos, a prevalência diminui, sendo que após os 60 anos de idade as taxas de prevalência são de apenas 3-6%.¹⁰⁴

A prevalência de enxaqueca também parece variar com a localização geográfica, sendo maior no Nepal (sudeste asiático), provavelmente devido às elevadas altitudes, e menor na China, de acordo com o GBD de 2016.¹⁰⁴

3. Fases da doença e Fisiopatologia

A enxaqueca é uma doença que ocorre em fases. Inicialmente, os pacientes experienciam a **fase pródromo**, que se inicia até 3 dias antes da cefaleia. Durante esta fase, o paciente consegue prever o aparecimento do episódio, experienciando vários sintomas tais como fadiga, alterações de humor, bocejos, sensibilidade muscular e fotofobia. Estes sintomas indicam o envolvimento do hipotálamo, tronco cerebral e sistema límbico.¹⁰⁸

De facto, o hipotálamo parece estar intimamente relacionado com a origem destes sintomas, uma vez que este desempenha um papel importante em vários aspetos do ritmo circadiano e da homeostase fisiológica e emocional, que, quando alterada, parece despoletar o aparecimento de enxaqueca.^{108,109}

Seguidamente, os pacientes podem experienciar uma **fase de aura**, sendo que um terço dos pacientes com enxaqueca experienciam esta fase e os sintomas mais comuns são perturbações visuais (arco de luz irregular, linhas brilhantes, ponto cego no campo visual), sensoriais (dormência e parestesias), de fala (dificuldade em formar palavras) e motoras (fraqueza num lado da face ou corpo).^{108,110} A depressão cortical alastrante (CDS) parece ser o principal mecanismo que contribui para o aparecimento desta fase. Esta é definida como uma perturbação da atividade elétrica normal do córtex, caracterizada por uma onda de despolarização que se propaga lentamente (2-6 mm/min) nas membranas dos neurónios e das células da glia, seguida de uma hiperpolarização, culminando na inibição da atividade cortical o que conduz ao início e propagação dos sintomas de aura.^{108,109}

A **fase de cefaleia** pode surgir em concomitância com a fase de aura, ou posteriormente à mesma, sendo representada pela dor intensa, latejante e pulsátil característica da enxaqueca e surge pela ativação do sistema trigeminovascular.¹⁰⁸

Fazem parte do sistema trigeminovascular uma rede de fibras nociceptivas, com origem no gânglio trigémeo, que inervam as meninges e a vasculatura cerebral. Este sistema transmite a informação nociceptiva das meninges para as áreas centrais do cérebro e, subsequentemente, para o córtex.^{108,109,111}

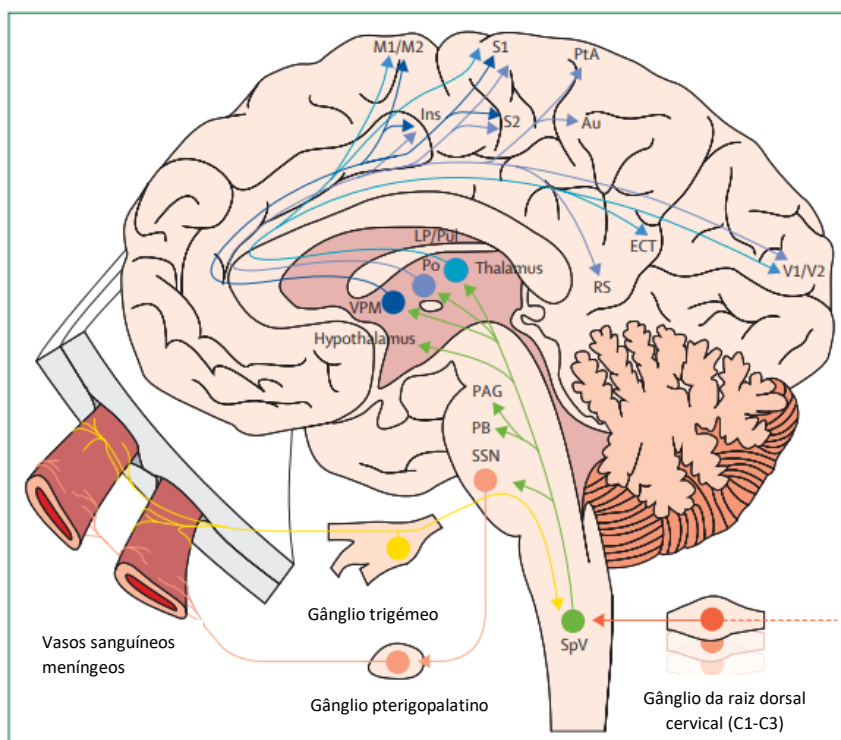


Figura 3. Representação esquemática do sistema trigemovascular. (Adaptado de [112]).

O início da fase de cefaleia começa com a estimulação dos neurónios nociceptivos que inervam a dura-máter, libertando neuropéptidos vasoativos, tal como a CGRP (calcitonin gene-related peptide), que vai atuar em múltiplos locais ao longo da via trigeminovascular, induzindo vasodilatação arterial, desgranulação dos mastócitos, extravasamento de plasma e ativação de nociceptores, o que contribui para o aparecimento de cefaleia. Contudo, a extensão do envolvimento dos três primeiros mecanismos ainda não se encontra completamente esclarecida.^{108,109,113}

Ainda, a despolarização membranar inicial observada na CSD leva à libertação, e consequente aumento, da concentração extracelular de potássio, glutamato, ATP, iões de hidrogénio e óxido nítrico, que se difundem, estimulando, posteriormente, os nociceptores das meninges, o que contribui para a ativação inicial dos nociceptores, favorecendo o estado de cefaleia.^{108,109}

A **fase pós-dromo** corresponde ao período após a cefaleia, durante o qual o paciente pode experimentar dor quando existem movimentos bruscos da cabeça, para além de poder sentir cansaço e exaustão.¹¹⁰

4. Critérios de diagnóstico

De acordo com a 3ª edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3) proposta pela *International Headache Society*, o diagnóstico de enxaqueca é efetuado tendo em conta os seguintes critérios:¹¹⁴

Tabela 5. Critérios para o diagnóstico da enxaqueca sem aura. ICHD-3. (Adaptado de [114])

Enxaqueca sem aura*
A. Pelo menos cinco episódios que cumpram os critérios B-D.
B. A cefaleia dura 4-72 horas (sem tratamento ou com tratamento ineficaz).
C. A cefaleia apresenta pelo menos duas das seguintes características: 1. Localização unilateral 2. Pulsátil 3. Intensidade de dor moderada a severa 4. Agravada pela atividade física
D. Durante a cefaleia, apresenta, pelo menos, um dos seguintes sintomas: 1. Náusea e/ou vômito 2. Fotofobia e fonofobia
E. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

*Tipo de enxaqueca mais comum.

Com a progressão da enxaqueca, podem surgir vários outros sintomas associados tais como congestão nasal, rinorreia, lacrimejo, bocejo, depressão, irritabilidade, dificuldade de concentração, desejos alimentares, alterações sensoriais, entre outros, o que sugere que a enxaqueca é uma doença complexa e não apenas uma cefaleia, esta última tendencialmente caracterizada por dor leve a moderada, de localização bilateral e de duração curta.^{108,114}

Muitos pacientes também podem, posteriormente, desenvolver enxaqueca crónica que, de acordo com a 3ª edição da *International Classification of Headache Disorders* (ICHD-3), é diagnosticada de acordo com os seguintes critérios:¹¹⁴

Tabela 6. Critérios para o diagnóstico da enxaqueca crónica. ICHD-3. (Adaptado de [114])

Enxaqueca crónica
A. Cefaleia (idêntica à cefaleia de tipo tensão e/ou à da enxaqueca) em ≥ 15 dias/mês em mais de 3 meses.
B. Ocorre num paciente que tenha tido, pelo menos, cinco episódios que satisfaçam os critérios B-D para a enxaqueca sem aura e/ou os critérios B e C para a enxaqueca com aura.
C. Em ≥ 8 dias/mês, em mais de 3 meses, cumprindo alguma das seguintes: 1. Critério C e D para a enxaqueca sem aura. 2. Critério B e C para a enxaqueca com aura. 3. Convicção do doente de que é enxaqueca no início e aliviada por um triptano ou ergotamínico.
D. Não melhor explicada por outro diagnóstico da ICHD-3.

5. Fatores desencadeantes da enxaqueca

Os fatores desencadeantes da enxaqueca são considerados fatores endógenos ou exógenos com a capacidade de despoletar um episódio de enxaqueca em indivíduos predispostos. Estes podem ser stress, luzes fortes, privação de sono, saltar uma refeição, álcool, tabaco, alterações climáticas e menstruação nas mulheres.¹¹⁵

Para além disto, o uso excessivo de medicação analgésica também pode desencadear o aparecimento de enxaqueca. Por isto, é importante que mesmo os tratamentos para esta doença não excedam um determinado período de tempo.¹¹⁶

6. Tratamento farmacológico sintomático da enxaqueca

O tratamento da enxaqueca tem em vista a redução e/ou eliminação da intensidade e duração dos episódios de cefaleia bem como os sintomas associados, moderando a incapacidade que resulta desta doença.^{117,118}

Os tratamentos sintomático e preventivo dos episódios são, principalmente, farmacológicos, contudo, a estes podem ser associadas medidas não farmacológicas que evitam, sobretudo, alguns dos fatores precipitantes e desencadeantes da enxaqueca.¹¹⁸

Assim, de modo a que o tratamento seja eficaz, devem ser considerados alguns aspetos, tais como frequência e intensidade dos episódios, presença de sintomas associados, como por exemplo náuseas e vômitos, grau de incapacidade resultante, expectativas do doente, existência de comorbilidades e historial clínico, nomeadamente, medicamentos tomados previamente e o seu grau de eficácia. Para além disto, o doente deve ser incluído em todo o processo incentivando-o a identificar e evitar os fatores precipitantes da enxaqueca, bem como a preencher os calendários de cefaleias que auxiliam na monitorização da eficácia do tratamento.¹¹⁸

Nos episódios de enxaqueca leve a moderada, os fármacos indicados são os anti-inflamatórios não esteroides (AINE's), nomeadamente o ibuprofeno, ácido acetilsalicílico (AAS), diclofenac e naproxeno, analgésicos como o paracetamol, combinações de analgésicos com cafeína, tais como paracetamol + cafeína ou AAS + paracetamol + cafeína, ou a mais recente combinação: ibuprofeno + paracetamol.^{118,119}

Vários resultados experimentais demonstram o papel das cicloxigenases (COX) na ativação periférica do sistema trigeminovascular e, sendo que os AINE's inibem as COX, estes podem ser eficazes no tratamento da enxaqueca.¹²⁰ O AINE mais comumente utilizado é o ibuprofeno, sendo a dose de 400 mg igualmente eficaz às doses mais elevadas, de acordo com estudos controlados, contudo, apresenta um curto tempo de semi-vida (2 horas), podendo haver necessidade de repetição da dose. Adicionalmente, este parece estar associado a menos efeitos gástricos que o AAS, sendo igualmente eficaz. O naproxeno tem um início de ação mais lento, no entanto, apresenta um maior tempo de semi-vida (14 horas) e o diclofenac apresenta um rápido início de ação, mas um curto tempo de semi-vida (2 horas). A dose de paracetamol

recomendada para o tratamento da enxaqueca são 1000 mg por dose devido ao seu curto tempo de semi-vida (2-3 horas). No entanto, os AINE's parecem ser mais eficazes que o paracetamol no tratamento da enxaqueca, apesar de estarem associados a irritação gastrointestinal e efeitos antiplaquetários.¹²¹ As combinações de analgésicos com cafeína demonstram maior eficácia que os seus componentes isoladamente (a cafeína promove a absorção dos analgésicos) e a combinação ibuprofeno + paracetamol, para além de apresentar um início de ação mais rápido que as monoterapias, proporciona um alívio da dor mais eficaz devido à sua superior duração de analgesia, o que o torna um excelente candidato para o alívio da cefaleia associada à enxaqueca.^{118,122}

Tabela 7. Analgésicos e AINE's. (Adaptado de [118])

Fármaco	Dose (mg)	Comentário
Paracetamol	1000	Tempo de semi-vida curto (2-3 horas); Associado a menos efeitos secundários gastrointestinais e plaquetários.
AAS	1000	Tempo de semi-vida longo (6 horas); A formulação efervescente tem um início de ação mais rápido.
Ibuprofeno	400	Rápido início de ação; Tempo de semi-vida curto (2 horas).
Naproxeno	500 - 550	Início de ação lento; Tempo de semi-vida longo (14 horas).
Diclofenac	50 - 100	Rápido início de ação; Tempo de semi-vida curto (2 horas).
Paracetamol + Cafeína	500 + 65	Maior eficácia que o paracetamol isoladamente.
AAS + Paracetamol + Cafeína	250 + 250 + 65	Maior eficácia que os seus componentes isoladamente.
Ibuprofeno + Paracetamol	200 + 500	Rápido início de ação; Duração de analgesia significativamente maior.

É importante mencionar que todas estas terapias devem ser realizadas durante menos de 14 dias por mês, de modo a reduzir o risco de desenvolvimento de cefaleia por utilização excessiva de medicamentos. Para além disto, os AINE's encontram-se contraindicados em caso de úlcera péptica, doença intestinal inflamatória, *bypass* gástrico, alergia ao AAS, insuficiência renal e uso concomitante de anticoagulantes.¹¹⁸

No caso de episódios de enxaqueca moderada a severa, ou na ausência de resposta aos fármacos supra mencionados, devem ser utilizadas terapias específicas, tais como os triptanos, derivados ergotamínicos, antagonistas dos recetores de CGRP (gepants) e agonistas seletivos dos recetores serotoninérgicos 5- HT_{1F} (ditanos).¹²³

Os triptanos são fármacos agonistas dos recetores serotoninérgicos 5- HT_{1B} e 5- HT_{1D} que promovem a vasoconstrição das artérias craniais que dilatam durante o episódio de enxaqueca, gerando dor, após ligação aos recetores 5-HT_{1B} vasculares, inibem a libertação dos

neuropéptidos vasoativos, após ligação aos recetores 5-HT_{1D} neurogénicos e centrais, e bloqueiam, ainda, a transmissão nociceptiva do nervo trigémeo no tronco cerebral e medula espinal superior.^{117,124} Atualmente, existem sete triptanos com eficácia comprovada no tratamento da enxaqueca enumerados na **tabela 8**.

Tabela 8. Triptanos disponíveis no mercado. (Adaptado de [118])

Triptano	Dose	Via
Início de ação rápido e curta duração		
Almotriptano	12,5 mg	Oral
Eletriptano	20/40/80 mg	Oral
Rizatriptano	5/10 mg	Oral
Sumatriptano	50/100 mg 6 mg	Oral SC
Zolmitriptano	2,5 – 5 mg 5 mg	Oral Spray nasal
Início de ação lento e longa duração		
Frovatriptano	2,5 mg	Oral
Naratriptano	2,5 mg	Oral

SC: Formulação subcutânea

Estudos revelam que estes fármacos, quando administrados nas doses *standart*, provocam um alívio da dor, após 2 horas, em 43 a 76% dos pacientes, apresentando uma eficácia superior, comparativamente com o AAS e os derivados ergotamínicos, e eliminam a dor, após 2 horas, em 18 a 50% dos pacientes, demonstrando um melhor desempenho que os AINE's e paracetamol.¹²⁵

Apesar de existirem sete triptanos que partilham de um mecanismo de ação semelhante, estes apresentam farmacocinética distinta, bem como vias de administração diferentes, o que permite que um triptano seja mais eficaz num paciente relativamente a outro.¹¹⁹

Para além disto, estes fármacos podem ser, ainda, administrados em combinação com outros fármacos, tal como o naproxeno.¹¹⁹ A combinação mais estudada é a dose fixa de sumatriptano 85 mg + naproxeno 500 mg que, num estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, relevou ter uma eficácia superior no alívio da cefaleia associada a enxaqueca, após 2 horas, relativamente ao placebo e às monoterapias (naproxeno 500 mg e sumatriptano 85 mg). A combinação de sumatriptano 50 mg e naproxeno 500 mg, separadamente, parece ser igualmente eficaz.¹²⁶

Em casos de reincidência de enxaqueca (reaparecimento da cefaleia num período de 2 a 24 horas), deve ser administrada uma segunda dose do triptano. Se um triptano não for eficaz, pode administrar-se um triptano com um tempo de semi-vida mais longo ou, em alternativa, inicialmente, a combinação de um triptano com um AINE de longa duração, tal como o

sumatriptano + naproxeno, uma vez que ambas as opções parecem poder reduzir a taxa de reincidência.^{118,119}

A administração dos triptanos deve ser realizada o mais precocemente durante o episódio,, para uma maior eficácia, e deve limitar-se a menos de 10 dias por mês, de modo a evitar o desenvolvimento de cefaleia por uso excessivo de medicamentos.¹¹⁸

Quanto aos derivados ergotamínicos, estes apresentam uma eficácia moderada e um elevado risco de efeitos adversos devido à sua falta de seletividade, sendo náuseas e vômitos os mais frequentes e, por isto, não devem ser utilizados frequentemente. Devem ser administrados apenas a doentes com crises prolongadas, possíveis reincidências ou ausência de resposta aos triptanos. Estes fármacos atuam por ativação dos recetores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D}, não devendo ser associados aos triptanos, devido ao risco de vasoconstrição aditiva.¹¹⁷

Apesar dos triptanos serem considerados um tratamento eficaz e seguro para o tratamento da enxaqueca, estes estão contraindicados em pacientes com doença cardiovascular ou cerebrovascular e devem ser utilizados cautelosamente em pacientes com elevado risco cardiovascular, devido às suas propriedades vasoconstritoras.¹²⁷ Assim, foram desenvolvidos novos fármacos específicos para o tratamento da enxaqueca sem efeitos vasoconstritores. Deste modo, surgiram os antagonistas dos recetores de CGRP (gepants) e os agonistas seletivos dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{1F} (ditanos).¹¹⁸

O CGRP é um péptido vasodilatador neuromodulador composto por 37 aminoácidos produzido em neurónios centrais e periféricos e libertado durante os episódios de enxaqueca. Os seus recetores encontram-se localizados em locais envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca e, quando ativados, nas meninges, resulta em vasodilatação da vasculatura cerebral, o que culmina em inflamação e sensibilização periférica dos neurónios nociceptivos, gerando dor. Estes efeitos podem ser inibidos através do bloqueio das recetores de CGRP por moléculas antagonistas deste recetores, tais como o rimegepant.²⁸

O rimegepant é um gepant de segunda geração, aprovado pela FDA (Food and Drug Administration), em fevereiro de 2020, sob a formulação de um comprimido orodispersível de 75 mg.¹²⁸

Um estudo randomizado, duplamente cego, controlado por placebo, cujo objetivo primário foi avaliar a eficácia do rimegepant, comparativamente ao placebo, através da eliminação da dor às 2 horas após administração da dose, revelou, efetivamente, a superioridade em eficácia do rimegepant para várias doses (75 mg, 150 mg e 300 mg). Para além disto, este estudo também demonstrou, às 2 horas após administração da dose, que os pacientes aos quais foi administrado rimegepant, experienciaram uma maior eliminação de sintomas, como fotofobia e fonofobia, que os pacientes aos quais foi administrado o placebo.¹²⁹

Num outro estudo, também randomizado, duplamente cego e controlado por placebo, cujos objetivos primários foram a eliminação da dor e eliminação dos sintomas mais incomodativos (fonofobia, fotofobia ou náusea) às 2 horas após administração da dose, foi demonstrado que

o rimegepant foi mais eficaz que o placebo, com uma maior percentagem de pacientes a experienciar eliminação da dor e dos sintomas mais incomodativos para o rimegepant, relativamente ao placebo.¹³⁰

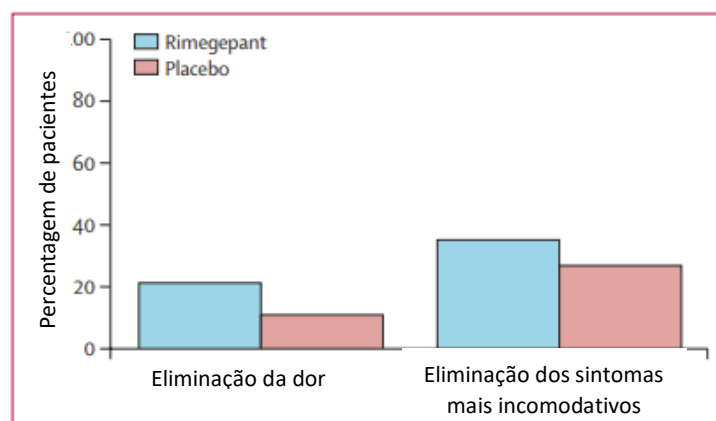


Figura 4. Rimegepant versus placebo na eliminação da dor e dos sintomas mais incomodativos às 2 horas após administração da dose. (Adaptado de [130])

Assim, em ambos os estudos, foi demonstrada uma eficácia significativamente maior do rimegepant, relativamente ao placebo, no tratamento de um episódio de enxaqueca de intensidade moderada a severa. Adicionalmente, não foram observados efeitos adversos graves, nomeadamente problemas cardiovasculares ou hepatotoxicidade.^{129,130}

Existem outros gepants aprovados, tal como o ubrogepant, que também revela eficácia no tratamento dos episódios de enxaqueca.¹³¹

Quanto aos ditanos, estes são agonistas seletivos dos recetores serotoninérgicos 5-HT_{1F} que não apresentam efeitos vasoconstritores. O lasmiditano pertence a esta classe e foi aprovado em 2019.^{118,131} O mecanismo de ação deste fármaco ainda não se encontra totalmente esclarecido, mas evidências sugerem que a ativação dos recetores 5-HT_{1F} provoca a inibição da libertação dos neuropeptídeos e neurotransmissores.¹³² Vários estudos demonstram a eficácia deste fármaco no tratamento dos episódios agudos de enxaqueca, sendo um tratamento promissor particularmente em pacientes com risco cardiovascular e com efeitos adversos ou contraindicações aos triptanos.^{131,133} No entanto, este fármaco ainda não se encontra comercializado.¹¹⁷

7. Conclusão

A enxaqueca é uma doença neurológica bastante complexa que provoca um elevado grau de incapacidade, reduzindo a qualidade de vida de um indivíduo, para além de apresentar um elevado impacto socioeconómico. Apesar de ser uma doença sem cura, existem vários fármacos que podem aliviar os episódios dolorosos de cefaleia, bem como os diversos sintomas associados. Alguns destes fármacos são de venda livre em farmácia, tais como o paracetamol 500 mg, ibuprofeno 400 mg, paracetamol 500 mg + cafeína 65 mg e ibuprofeno 200 mg + paracetamol 500 mg, assim o farmacêutico pode desempenhar um papel relevante no aconselhamento em

casos de episódios agudos de enxaqueca de intensidade leve a moderada. Deste modo, durante estes atendimentos, o farmacêutico pode reconhecer casos mais graves, que necessitem de consulta médica, ou evitar este último caso através da indicação de uma opção terapêutica adequada, tendo em conta a duração e intensidade dos episódios, bem como a presença de sintomas associados.

Conclusão global

Considero que a última etapa da minha formação, o estágio curricular, foi de extrema importância e aquela que me proporcionou uma verdadeira aprendizagem pelo contacto direto com a profissão de farmacêutico.

O estágio em farmácia hospitalar proporcionou-me uma visão do papel crucial do farmacêutico em ambiente hospitalar, principalmente no que toca à validação de prescrições médicas, procedimento fundamental para garantir a eficiência do plano terapêutico e segurança do paciente, bem como a participação em comissões técnicas que favorecem a comunicação com os demais profissionais de saúde, de forma a assegurar um correto uso dos medicamentos e outros produtos de saúde, em meio hospitalar.

O estágio em farmácia comunitária constituiu o período mais desafiador devido ao contacto direto com os utentes, favorecendo a minha evolução, quer na capacidade de comunicação, quer na solução de problemas. Durante este período, pude perceber o papel fundamental do farmacêutico comunitário como o primeiro profissional de saúde ao qual os utentes recorrem nos pedidos de aconselhamento, mas também na promoção da adesão à terapêutica e correta utilização da medicação prescrita.

Assim, o estágio no CHTS e na Farmácia Freamunde foi de extrema importância para o conhecimento da realidade da profissão farmacêutica e para adquirir as valências fundamentais para o desempenho da atividade farmacêutica e que me acompanharão no meu futuro profissional.

Bibliografia

- [1] CH|Tâmega e Sousa. Missão, Visão e Valores. Disponível em: <https://www.chts.min-saude.pt/instituicao-2/> [Consultado a 15/09/2022]
- [2] CH|Tâmega e Sousa. Hospital Padre Américo. Disponível em: <https://www.chts.min-saude.pt/hospital-padre-americo/> [Consultado a 15/09/2022]
- [3] CH|Tâmega e Sousa. Hospital de São Gonçalo. Disponível em: <https://www.chts.min-saude.pt/hospital-de-amarante/> [Consultado a 15/09/2022]
- [4] Diário da República Eletrónico. Decreto-Lei nº326/2007, de 28 de setembro. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/decreto-lei/326-2007-642526> [Consultado a 15/09/2022]
- [5] Instituições Afiliadas da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Centro Hospitalar do Tâmega e Sousa. Disponível em: <https://afiliacoes.med.up.pt/index.php/instituicoes/afiliadas/14-chts?id=14> [Consultado a 15/09/2022]
- [6] CH|Tâmega e Sousa. Serviços de Apoio: Serviços Farmacêuticos. Disponível em: <https://www.chts.min-saude.pt/servicos-de-apoio/servicos-farmaceuticos/> [Consultado a 15/09/2022]
- [7] Infarmed. Manual da Farmácia Hospitalar. Serviços Farmacêuticos Hospitalares. 2005. p. 10-12.
- [8] SNS. Clínica APIC: Humanização e segurança de cuidados. Disponível em: <https://www.chts.min-saude.pt/noticias/clinica-apic-humanizacao-e-seguranca-de-cuidados/> [Consultado a 15/09/2022]
- [9] Ordem dos Farmacêuticos. Boletim do Centro de Informação do Medicamento. Reconciliação da medicação: Um conceito aplicado ao hospital. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/bc.106_reconciliacao_da_medicao_um_conceito_aplicado_ao_hospital_consulta_farmaceutica_de_revisao_de_medicao_9863584205a12ec698cec5.pdf [Consultado a 17/09/2022]
- [10] DGS. Norma nº018/2016. Reconciliação da medicação. Disponível em: <https://www.dgs.pt/directrizes-da-dgs/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182016-de-30122016-pdf.aspx> [Consultado a 18/09/2022]
- [11] Serviços Farmacêuticos CHTS. Distribuição de medicamentos a doentes em regime ambulatorio. Fevereiro 2019.
- [12] Legislação Farmacêutica Compilada. Portaria n.º 981/98, de 8 de Junho. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1070504/Portaria+n.%C2%BA+981-98%2C+de+8+de+Junho/98730b43-704e-49f1-a2ed-338962a58357> [Consultado a 20/10/2022]
- [13] Legislação Farmacêutica Compilada. Despacho conjunto n.º 1051/2000, de 14 de Setembro. Disponível em:

- https://www.infarmed.pt/documents/15786/1068535/despacho_1051-2000.pdf [Consultado a 23/10/2022]
- [14] Cowie MR, Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nat Rev Cardiol.* 2020; 17(12):761–72. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32665641/> [Consultado a 03/10/2022]
- [15] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019; 381(21):1995–2008. [Internet] Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1911303> [Consultado a 03/10/2022]
- [16] Resumo das Características do Medicamento para Dapagliflozina 10mg (Forxiga 10 mg). Infomed. 2017 [Consultado a 04/10/2022]
- [17] Gupta M, Rao S, Manek G, Fonarow GC, Ghosh RK. The Role of Dapagliflozin in the Management of Heart Failure: An Update on the Emerging Evidence. *Ther Clin Risk Manag.* 2021; 17:823–30. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34408424/> [Consultado a 04/10/2022]
- [18] Saleem F. Dapagliflozin: Cardiovascular Safety and Benefits in Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus.* 2017; 9(10):e1751. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716679/> [Consultado a 04/10/2022]
- [19] Takenaka T, Inoue T, Watanabe Y. How the kidney hyperfiltrates in diabetes: From molecules to hemodynamics. *World J Diabetes.* 2015; 6(4):576–82. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25987955/> [Consultado a 05/10/2022]
- [20] Macula Densa & Juxtaglomerular Cells | Function in the Nephron - Video & Lesson Transcript. study.com. [Internet] Disponível em: <https://study.com/learn/lesson/macula-densa-and-juxtaglomerular-cells.html> [Consultado a 05/10/2022]
- [21] Karwi QG, Biswas D, Pulinilkunnill T, Lopaschuk GD. Myocardial Ketones Metabolism in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure.* 2020; 26(11):998–1005. [Internet] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1071916420300336> [Consultado a 05/10/2022]
- [22] Uthman L, Baartscheer A, Bleijlevens B, Schumacher CA, Fiolet JWT, Koeman A, et al. Class effects of SGLT2 inhibitors in mouse cardiomyocytes and hearts: inhibition of Na⁺/H⁺ exchanger, lowering of cytosolic Na⁺ and vasodilation. *Diabetologia.* 2018; 61(3):722–6. [Internet] Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4509-7> [Consultado a 05/10/2022]
- [23] Ahmad K. Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus. *Journal of Traditional Chinese Medicine.* 2014;34(2):234–7. [Internet] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0254627214600844> [Consultado a 06/10/2022]

- [24] Tan SY, Mei Wong JL, Sim YJ, Wong SS, Mohamed Elhassan SA, Tan SH, et al. Type 1 and 2 diabetes mellitus: A review on current treatment approach and gene therapy as potential intervention. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):364–72. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30641727/> [Consultado a 06/10/2022]
- [25] Donner T, Sarkar S. Insulin – Pharmacology, Therapeutic Regimens, and Principles of Intensive Insulin Therapy. Em: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., editores. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. [Internet] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278938/> [Consultado a 07/10/2022]
- [26] Sultan MH, Mahdi WA, Kwon YM. Insulin Release from NPH Insulin-Loaded Pluronic® F127 Hydrogel in the Presence of Simulated Tissue Enzyme Activity. *Processes*. 2020;8(10):1320. [Internet] Disponível em: <https://www.mdpi.com/2227-9717/8/10/1320> [Consultado a 08/10/2022]
- [27] Vora J, Cariou B, Evans M, Gross JL, Harris S, Landstedt-Hallin L, et al. Clinical use of insulin degludec. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2015;109(1):19–31. [Internet] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822715001849> [Consultado a 08/10/2022]
- [28] Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(24):2347–57. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19052281/> [Consultado a 31/10/2022]
- [29] Rahnama-Azar AA, Rahnama-Azar AA, Naghshizadian R, Kurtz A, Farkas DT. Percutaneous endoscopic gastrostomy: Indications, technique, complications and management. *World J Gastroenterol* [Internet]. 28 de junho de 2014 [citado 5 de novembro de 2022];20(24):7739–51. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069302/> [Consultado a 31/10/2022]
- [30] Appendix 10: Administering drugs via feeding tubes. *Palliativedrugs*. [Internet] Disponível em: <https://www.palliativedrugs.com/download/appendix10.pdf> [Consultado a 01/11/2022].
- [31] Bankhead R, Boullata J, Brantley S, Corkins M, Guenter P, Krenitsky J, et al. A.S.P.E.N. Enteral Nutrition Practice Recommendations. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009; 33(2):122–67. [Internet] Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1177/0148607108330314> [Consultado a 01/11/2022]
- [32] White R, Bradnam V. *Handbook of Drug Administration via Enteral Feeding Tubes*. Royal Pharmaceutical Society Publishing; 2007. [Internet] Disponível em: http://www.rlandrews.org/pdf_files/handbk_of_enteralfeeding.pdf [Consultado a 02/11/2022]
- [33] Hospital Clínico San Carlos | Servicio de Farmacia. *Guía de Administración de Medicamentos por Sondas del Alimentación Enteral 2012*. [Internet] Disponível em: <http://www.cuidarypaliar.es/wp-content/uploads/2016/11/Guia-de-administracion-de-medicamentos-por-sondas-de-alimentacion-ental.pdf> [Consultado a 02/11/2022]

- [34] Resumo das Características do Medicamento Furosemida 40 mg (Lasix 40 mg). Infomed. 2019 [Consultado a 03/11/2022]
- [35] Britto EJ, Nezwek TA, Robins M. Wound Dressings. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. [Internet] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470199/> [Consultado a 05/11/2022]
- [36] Elias C, Brandão D, Candeias E, Cunha E, Rigueiro G, Mesquita M, Rocha P. Manual de Material de Penso com Ação Terapêutica. Ordem dos Farmacêuticos; 2012. [Internet] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/manual_de_material_de_penso_com_acao_therapeutica_4190435775cacce58e0732.pdf [Consultado a 11/11/2022]
- [37] ValorMed. Quem somos. Disponível em: <https://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos> [Consultado a 10/11/2022]
- [38] São João. Farma2Care. Disponível em: <http://portal-chsj.min-saude.pt/pages/1053> [Consultado a 12/11/2022]
- [39] Boas Práticas de Farmácia Comunitária. Norma geral sobre as infraestruturas e equipamentos. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/norma_geral_sobre_as_infraestruturas_e_equipamentos_20240917255ab147e12498f.pdf [Consultado a 16/11/2022]
- [40] DGAV. Suplementos Alimentares. [Internet]. Disponível em: <https://www.dgav.pt/alimentos/conteudo/generos-alimenticios/regras-especificas-por-tipo-de-alimentos/suplementos-alimentares/> [Consultado a 10/12/2022].
- [41] A importância dos Tónicos Cerebrais. Absorvit Vitaminas. [Internet] 2019. Disponível em: <https://www.absorvit.com/saude-e-bem-estar/a-importancia-dos-tonicos-cerebrais/> [Consultado a 10/12/2022]
- [42] Raichle, M.E. Two views of brain function. Trends Cogn. Sci. 2010, 14, 180–190. [Internet]. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20206576/> [Consultado a 10/12/2022]
- [43] Produtos - Tónicos Cerebrais. Absorvit Vitaminas. [Internet]. Disponível em: <https://www.absorvit.com/produtos/tonicos-cerebrais/> [Consultado a 14/12/2022]
- [44] Gajda K, Zielińska M, Ciecierska A, Hamulka J. Determinants of the use of dietary supplements among secondary and high school students. Rocz Panstw Zakl Hig. 2016;67(4):383–90. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27925708/> [Consultado a 14/10/2022]
- [45] Barker ME, Blain RJ, Russell JM. The influence of academic examinations on energy and nutrient intake in male university students. Nutrition Journal. 2015; 14(1):98. [Internet] Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0088-y> [Consultado a 15/12/2022]
- [46] Kennedy DO. B Vitamins and the Brain: Mechanisms, Dose and Efficacy--A Review. Nutrients. 2016; 8(2):68. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772032/> [Consultado a 17/12/2022]

- [47] Gómez-Pinilla F. Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nat Rev Neurosci*. 2008; 9(7):568–78. [Internet] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2805706/> [Consultado a 18/12/2022]
- [48] McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. «Brain-specific» nutrients: a memory cure?. *Nutrition*. 2003;19(11–12):957–75. [Internet] Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14624946/> [Consultado a 18/12/2022]
- [49] Neale C, Camfield D, Reay J, Stough C, Scholey A. Cognitive effects of two nutraceuticals Ginseng and Bacopa benchmarked against modafinil: a review and comparison of effect sizes: Effect size comparison of Ginseng, Bacopa and modafinil. *Br J Clin Pharmacol*. 2013; 75(3):728–37. [Internet] Disponible em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.12002> [Consultado a 21/12/2022]
- [50] Kennedy DO, Haskell CF, Robertson B, Reay J, Brewster-Maund C, Luedemann J, et al. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (*Paullinia cupana*). *Appetite*. 2008;50(2–3):506–13. [Internet] Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18077056/> [Consultado a 22/12/2022]
- [51] Patangia DV, Anthony Ryan C, Dempsey E, Paul Ross R, Stanton C. Impact of antibiotics on the human microbiome and consequences for host health. *Microbiologyopen*. 2022;11(1):e1260. [Internet] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8756738/> [Consultado a 29/12/2022]
- [52] Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Reddy DN. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015;21(29):8787–803. [Internet] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4528021/> [Consultado a 29/12/2022]
- [53] Pérez-Cobas AE, Gosalbes MJ, Friedrichs A, Knecht H, Artacho A, Eismann K, et al. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach. *Gut*. 2013;62(11):1591–601. [Internet] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3812899/> [Consultado a 31/12/2022]
- [54] Barbut F, Meynard JL. Managing antibiotic associated diarrhoea. *BMJ*. 2002;324(7350):1345–6. [Internet] Disponible em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1123310/> [Consultado a 31/12/2022]
- [55] Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;61:226–34. [Internet] Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32087535/> [Consultado a 04/01/2023]
- [56] Antimicrobial consumption in the EU/EEA (ESAC-Net). Annual Epidemiological Report for 2020. European Centre for Disease Prevention and Control. 2021. [Internet] Disponible em: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/ESAC-Net%20AER-2020-Antimicrobial-consumption-in-the-EU-EEA.pdf> [Consultado a 04/01/2023]
- [57] Williams NT. Probiotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(6):449–58. [Internet] Disponible em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20208051/> [Consultado a 05/01/2023]

- [58] Hempel S, Newberry SJ, Maher AR, Wang Z, Miles JNV, Shanman R, et al. Probiotics for the prevention and treatment of antibiotic-associated diarrhea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2012;307(18):1959–69. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22570464/> [Consultado a 06/01/2023]
- [59] Liao W, Chen C, Wen T, Zhao Q. Probiotics for the Prevention of Antibiotic-associated Diarrhea in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Clin Gastroenterol*. 2021;55(6):469–80. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33234881/> [Consultado a 07/01/2023]
- [60] Johnston BC, Supina AL, Vohra S. Probiotics for pediatric antibiotic-associated diarrhea: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *CMAJ*. 2006;175(4):377–83. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16908901/> [Consultado a 07/01/2023]
- [61] Guarner F, Khan AG, Garisch J, et al., World Gastroenterology Organization. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46:468–81. [Internet] Disponível em: <https://www.worldgastroenterology.org/guidelines/probiotics-and-prebiotics> [Consultado a 08/01/2023]
- [62] Sharma S, Hashmi MF, Alhajjaj MS. Cough. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493221/> [Consultado a 12/03/2023]
- [63] Polverino M, Polverino F, Fasolino M, Andò F, Alfieri A, De Blasio F. Anatomy and neuro-pathophysiology of the cough reflex arc. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*. 2012;7(1):5. [Internet] Disponível em: <https://doi.org/10.1186/2049-6958-7-5> [Consultado a 12/03/2023]
- [64] Dicpinigaitis PV. Clinical perspective—cough: an unmet need. *Current Opinion in Pharmacology*. 2015;22:24–8. [Internet] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1471489215000302> [Consultado a 12/03/2023]
- [65] NHS. Cough. Disponível em: <https://www.nhsinform.scot/illnesses-and-conditions/lungs-and-airways/cough> [Consultado a 12/03/2023]
- [66] Children's Hospital Colorado. Types of Coughs in Children. Disponível em: <https://www.childrenscolorado.org/conditions-and-advice/parenting/parenting-articles/types-of-coughs/> [Consultado a 12/03/2023]
- [67] Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(11):CD001831. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25420096/> [Consultado a 13/03/2023]
- [68] Dicpinigaitis PV, Morice AH, Birring SS, McGarvey L, Smith JA, Canning BJ, et al. Antitussive drugs--past, present, and future. *Pharmacol Rev*. 2014;66(2):468–512. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24671376/> [Consultado a 13/03/2023]

- [69] De Blasio F, Dicipinigaitis PV, De Danieli G, Lanata L, Zanasi A. Efficacy of levodropropizine in pediatric cough. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics*. 2012;25(5):337–42. [Internet] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1094553912000752> [Consultado a 13/03/2023]
- [70] Bolser DC. Older-Generation Antihistamines and Cough Due to Upper Airway Cough Syndrome (UACS): Efficacy and Mechanism. *Lung*. 2008;186(Suppl 1):S74–7. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3131005/> [Consultado a 14/03/2023]
- [71] Ordem dos Farmacêuticos. Ficha Técnica do Centro de Informação do Medicamento. A Tosse. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft106_a_tossepdf_5266326445b042ec1499be.pdf [Consultado a 14/03/2023]
- [72] Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. *Respir Care*. 2007;52(7):859–65. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17594730/> [Consultado a 14/03/2023]
- [73] CUF. Diferenças entre tosse seca e tosse produtiva. Disponível em: <http://www.cuf.pt/mais-saude/diferencas-entre-tosse-seca-e-tosse-produtiva> [Consultado a 14/03/2023]
- [74] Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006;56(9):652–60. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17063641/> [Consultado a 14/03/2023]
- [75] Mahboubi M. Marsh Mallow (*Althaea officinalis* L.) and Its Potency in the Treatment of Cough. *Complement Med Res*. 2020;27(3):174–83. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31770755/> [Consultado a 14/03/2023]
- [76] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879977/> [Consultado a 19/01/2023]
- [77] Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus-present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(4):228–36. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22064493/> [Consultado a 19/01/2023]
- [78] Galicia-Garcia U, Benito-Vicente A, Jebari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(17):6275. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7503727/> [Consultado a 21/01/2023]
- [79] Katzung, B., Trevor, A., Masters, S.,. Basic & Clinical Pharmacology. 14ª edição. McGraw-Hill Education. 2018

- [80] Rix I, Nexøe-Larsen C, Bergmann NC, Lund A, Knop FK. Glucagon Physiology. Em: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., editores. Endotext. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000. [Internet] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279127/> [Consultado a 21/01/2023]
- [81] Nauck MA, Meier JJ. The incretin effect in healthy individuals and those with type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and response to therapeutic interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(6):525–36. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26876794/> [Consultado a 21/01/2023]
- [823] Wy F. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *The American journal of medicine.* 2000;108 Suppl 6a. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10764845/> [Consultado a 22/01/2023]
- [8] Normas DGS. Diagnóstico e classificação da Diabetes mellitus. 2011. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/01/14/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus/> [Consultado a 22/01/2023]
- [84] Ordem dos Médicos. Terapêutica de Diabetes mellitus tipo 2. Metformina. 2011. Disponível em: https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/1_2011_Terapeutica_de_Diabetes_Mellitus_tipo_2__metformina.pdf [Consultado a 22/01/2023]
- [85] EASD. Guidelines. Statements and guidelines. Disponível em: <https://www.easd.org/guidelines/statements-and-guidelines.html> [Consultado a 22/01/2023]
- [86] Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(10):569–89. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31439934/> [Consultado a 28/01/2023]
- [87] Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia.* 2017;60(9):1577–85. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5552828/> [Consultado a 28/01/2023]
- [88] Thornberry NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009;23(4):479–86. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19748065/> [Consultado a 29/01/2023]
- [89] Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2020;16(11):642–53. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929230/> [Consultado a 29/01/2023]
- [90] Neumiller JJ. Differential chemistry (structure), mechanism of action, and pharmacology of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2009;49 Suppl 1:S16-29. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19801361/> [Consultado a 01/02/2023]
- [91] Resumo das Características do Medicamento para sitagliptina 100 mg (Januvia 100 mg). [Consultado a 01/02/2023]

- [92] Resumo das Características do Medicamento para vildagliptina 50 mg (Galvus 50 mg). [Consultado a 01/02/2023]
- [93] Day C, Bailey J C. Antidiabetic drugs. *British Journal of Cardiology*. 2003;10:128–36. [Internet] Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Caroline-Day-2/publication/287869190_Antidiabetic_drugs/links/56c115f008aee5caccf67e91/Antidiabetic-drugs.pdf [Consultado a 02/02/2023]
- [94] Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18 Suppl 3:S70-76. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12324989/> [Consultado a 03/02/2023]
- [95] Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1979–87. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17485570/> [Consultado a 04/02/2023]
- [96] Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638–43. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17130197/> [Consultado 04/02/2023]
- [97] Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care*. 2007;30(4):890–5. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17277036/> [Consultado 11/02/2023]
- [98] Halimi S, Schweizer A, Minic B, Foley J, Dejager S. Combination treatment in the management of type 2 diabetes: focus on vildagliptin and metformin as a single tablet. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(3):481–92. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18827867/> [Consultado a 11/02/2023]
- [99] Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(5):506–15. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19320662/> [Consultado a 12/02/2023]
- [100] Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(1):82–90. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18034842/> [Consultado a 18/02/2023]
- [101] Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of Migraine. *Annu Rev Physiol*. 2013;75(1):365–91. [Internet] Disponível em:

<https://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-physiol-030212-183717> [Consultado a 15/03/2023]

[102] Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol*. 2021;17(8):501–14. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34145431/> [Consultado a 15/03/2023]

[103] NHS. Migraine - Treatment [Internet]. 2018. [Internet] Disponível em: <https://www.nhs.uk/conditions/migraine/treatment/> [Consultado a 15/03/2023]

[104] Ashina M, Katsarava Z, Do TP, Buse DC, Pozo-Rosich P, Özge A, et al. Migraine: epidemiology and systems of care. *The Lancet*. 2021;397(10283):1485–95. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33773613/> [Consultado a 16/03/2023]

[105] Amiri P, Kazeminasab S, Nejadghaderi SA, Mohammadinasab R, Pourfathi H, Araj-Khodaei M, et al. Migraine: A Review on Its History, Global Epidemiology, Risk Factors, and Comorbidities. *Front Neurol*. 2022;12:800605. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8904749/> [Consultado a 16/03/2023]

[106] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z, on behalf of Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):137. [Internet] Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0> [Consultado a 17/03/2023]

[107] Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005;6(6):429–40. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16388337/> [Consultado a 17/03/2023]

[108] Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology: Supplement Article. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2018;58:4–16. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29697154/> [Consultado a 17/03/2023]

[109] Burstein R, Nosedá R, Borsook D. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *J Neurosci*. 2015;35(17):6619–29. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412887/> [Consultado a 18/03/2023]

[110] Shankar Kikkeri N, Nagalli S. Migraine with Aura. Em: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Internet] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554611/> [Consultado a 18/03/2024]

[111] Trigemino-vascular System - an overview | ScienceDirect Topics. [Internet] Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/trigemino-vascular-system> [Consultado a 18/03/2023]

[112] Ashina M, Hansen JM, Do TP, Melo-Carrillo A, Burstein R, Moskowitz MA. Migraine and the trigemino-vascular system—40 years and counting. *The Lancet Neurology*. 2019;18(8):795–

804. [Internet] Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442219301851> [Consultado a 19/03/2023]
- [113] Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:10.1016/j.pain.2013.07.021. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3858400/> [Consultado a 19/03/2023]
- [114] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38:1-211.
- [115] Kesserwani H. Migraine Triggers: An Overview of the Pharmacology, Biochemistry, Atmospheric, and Their Effects on Neural Networks. *Cureus*.13(4):e14243. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8088284/> [Consultado a]
- [116] Fischer MA, Jan A. Medication-overuse Headache. Em: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Internet] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538150/> [Consultado a]
- [117] Mendes PA. Boletim do cim: Enxaqueca: Tratamento e Prevenção. Ordem dos Farmacêuticos. 2019. [Internet] Disponível em: www.ordemfarmaceuticos.pt [Consultado a 19/03/2023]
- [118] Sociedade Portuguesa de Neurologia. Recomendações Terapêuticas para Cefaleias da Sociedade Portuguesa de Cefaleias – 2021. *Journal of the Portuguese Society of Neurology* [Internet] Disponível em: www.sinapse.pt [Consultado a 19/03/2023]
- [119] Mayans L, Walling A. Acute Migraine Headache: Treatment Strategies. *afp*. 2018;97(4):243–51. [Internet] Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0215/p243.html> [Consultado a 20/03/2023]
- [120] Pardutz A, Schoenen J. NSAIDs in the Acute Treatment of Migraine: A Review of Clinical and Experimental Data. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2010;3(6):1966–87. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4033962/> [Consultado a 20/03/2023]
- [121] Becker WJ. Acute Migraine Treatment: CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2015;21:953–72. [Internet] Disponível em: <http://journals.lww.com/00132979-201508000-00006> [Consultado a 20/03/2023]
- [122] Resumo das Características do Medicamento para Ibuprofeno 200 mg + Paracetamol 500 mg (Brufenon 200 mg + 500 mg). Infomed. 2023 [Consultado a 20/03/2023]
- [123] Ailani J, Burch RC, Robbins MS, the Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache*. 2021;61(7):1021–39. [Internet] Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.14153> [Consultado a 21/03/2023]
- [124] Nicolas S, Nicolas D. Triptans. Em: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. [Internet] Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554507/> [Consultado a 21/03/2023]

- [125] Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2015;55:221–35. [Internet] Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/head.12601> [Consultado a 21/03/2023]
- [126] Brandes JL, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ, et al. Sumatriptan-Naproxen for Acute Treatment of Migraine: A Randomized Trial. *JAMA*. 2007;297(13). [Internet] Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.297.13.1443> [Consultado a 21/03/2023]
- [127] Negro A, Martelletti P. Gepants for the treatment of migraine. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2019;28(6):555–67. [Internet] Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543784.2019.1618830> [Consultado a 22/03/2023]
- [128] Berger AA, Winnick A, Carroll AH, Welschmeyer A, Li N, Colon M, et al. Rimegepant for the treatment of migraine. *Health Psychol Res*;10(5):38534. [Internet] Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9560892/> [Consultado a 22/03/2023]
- [129] Marcus R, Goadsby PJ, Dodick D, Stock D, Manos G, Fischer TZ. BMS-927711 for the acute treatment of migraine: A double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia*. 2014;34(2):114–25. [Internet] Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102413500727> [Consultado a 22/03/2023]
- [130] Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2019;394(10200):737–45. [Internet] Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361931606X> [Consultado a 22/03/2023]
- [131] Zobdeh F, Kraiem A, Attwood MM, Chubarev VN, Tarasov VV, Schiöth HB, et al. Pharmacological treatment of migraine: Drug classes, mechanisms of action, clinical trials and new treatments. *British J Pharmacology*. 2021;178(23):4588–607. [Internet] Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.15657> [Consultado a 23/03/2023]
- [132] Clemow DB, Johnson KW, Hochstetler HM, Ossipov MH, Hake AM, Blumenfeld AM. Lasmiditan mechanism of action – review of a selective 5-HT_{1F} agonist. *The Journal of Headache and Pain*. 2020;21(1):71. [Internet] Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01132-3> [Consultado a 23/03/2023]
- [133] Maiti R, Mishra A, Puliappadamb HM, Jena M, Srinivasan A. Efficacy and Safety of Lasmiditan for Acute Treatment of Migraine in Adults: A Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. 2021;61(12):1534–44. [Internet] Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34472095/> [Consultado a 23/03/2023]

Anexos

Anexo 1. Papel do farmacêutico na UL-PPCIRA

As infeções nosocomiais ou infeções associadas aos cuidados de saúde (IACS) estão intimamente relacionadas com o aumento da problemática da resistência aos antimicrobianos, uma vez que, uma das principais causas das resistências reside no aumento da utilização desta classe terapêutica, o que provoca uma pressão seletiva das estirpes bacterianas resistentes. Este é um problema de crescente relevância a nível mundial e até 2013, Portugal apresentava a maior taxa de prevalência de infeções nosocomiais dos países da União Europeia e, por conseguinte, uma das maiores percentagens de doentes hospitalizados a realizarem terapia antibiótica, o que contribuiu para um aumento das resistências aos antimicrobianos. Assim, surgiu a necessidade de criação de um programa de saúde específico no combate a esta crescente ameaça à saúde pública, o Programa de Prevenção de Prevenção e Controlo das Infeções e Resistências a Antimicrobianos (PPCIRA) pelo Despacho nº 2902/2013, de 22 de fevereiro, um dos nove programas de saúde prioritários da Direção-Geral da Saúde (DGS).^{1,2,3}

Este programa tem como principais objetivos a *“redução da taxa de infeção associada aos cuidados de saúde, a promoção do uso correto de antimicrobianos e a diminuição da taxa de microrganismos com resistência a antimicrobianos”*. Deste modo, foi também determinado, pelo despacho suprarreferido, que todos os serviços e entidades públicas prestadoras de cuidados de saúde (centros de saúde e hospitais) do Sistema Nacional de Saúde (SNS), devem nomear um Grupo de Coordenação Local do Programa de Prevenção de Prevenção e Controlo das Infeções e Resistências a Antimicrobianos (GCL - PPCIRA), que a partir deste ano 2022, passou a receber a designação de Unidades Locais do Programa de Prevenção de Prevenção e Controlo das Infeções e Resistências a Antimicrobianos (UL - PPCIRA) pelo Despacho nº 10901/2022, de 8 de setembro. Estas UL - PPCIRA hospitalares, como a do CHTS, devem ter uma natureza multidisciplinar e incluir obrigatoriamente médicos, enfermeiros, farmacêuticos e outros técnicos de saúde ligados à área de intervenção, no sentido de auxiliar as unidades de saúde na prevenção e controlo de infeções e resistências a antibióticos e no uso adequados dos antimicrobianos.^{4,5}

Assim, devido à obrigatoriedade da inclusão de pelo menos um farmacêutico nesta equipa multidisciplinar, foi-me proposto aprofundar o papel do mesmo neste programa. Deste modo, pude chegar à conclusão que, como especialista do medicamento, o farmacêutico compreende diversas funções, essencialmente ligadas ao uso dos antibióticos, tais como correção de erros na prescrição antibiótica com sugestão de fármacos e/ou linhas terapêuticas adequadas no sentido de minimizar o surgimento de novas resistências, avaliação da correta duração do tratamento antibiótico, colaboração no desenvolvimento de protocolos de antibioterapia e otimização do uso de antimicrobianos e zelam para que as normas de orientação clínica adaptadas à realidade da unidade de saúde sejam cumpridas.⁶

Bibliografia:

- [1] Infarmed. Utilização de antibióticos em Portugal. Em meio ambulatorio e em meio hospitalar. 2011-2014.
- [2] DGS. Portugal. Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos em Números – 2015.
- [3] Diário da República Eletrónico. Despacho nº 2902/2013, de 22 de fevereiro. Disponível: em <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/2902-2013-1937340> [Consultado a 13/09/2022]
- [4] Diário da República Eletrónico. Despacho nº 15423/2013, de 26 de novembro. Disponível em: <https://dre.pt/dre/detalhe/despacho/15423-2013-2965166> [Consultado a 13/09/2022]
- [5] Ordem dos Farmacêuticos. Uso responsável do medicamento. 2022.
- [6] DGS. Programa de Prevenção e Controlo de Infecções e de Resistência aos Antimicrobianos 2017.

Anexo 2. Tabela resumo dos vários tipos de insulinas existentes no mercado

TIPOS DE INSULINA	DESIGNAÇÃO	INÍCIO DE AÇÃO	PICO MÁXIMO	DURAÇÃO DE AÇÃO
Ação curta	Insulina Regular ou Neutra	30 a 60 min	2 a 4 h	6 a 8 h
Análogos de ação rápida	Insulinas Lispro; Aspártico; Glulisina	15 a 20 min	1 a 2 h	4 a 5 h
Ação Intermédia	NPH ou Isofânica	1 a 2 h	6 a 10 h	10 a 16 h
Análogos de ação prolongada	Insulinas Glargina; Detemir	1 a 2 h	Perfil plano	24h
Análogo de ação ultra longa	Insulina Degludec	1 a 2 h	Perfil plano	> 42h

Anexo 3. Material de penso

Material de Penso	Indicações	Alertas	Observações
Carvão	Feridas com odor intenso (Adsorção de odores)	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes.	Não devem ser cortados. Exige penso secundário. Não devem ser aplicados diretamente no leito da ferida. Devem ser preferencialmente utilizados sobre outros pensos de preenchimento.
Alginatos	Absorção do exsudado	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Contraindicado em feridas cavitárias estreitas.	Podem ser cortados. Exige penso secundário. Os alginatos de cálcio apresentam adicionalmente ação hemostática.
Carboximetilcelulose sódica	Absorção do exsudado	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes.	Podem ser cortados. Exige penso secundário.
Espumas	Absorção do exsudado Alívio de pressão Em combinação com terapia de compressão	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes.	Podem ser utilizados como pensos primários ou secundários em feridas exsudativas.
Ácidos Gordos Estratificados	Feridas infetadas (Ação bacteriostática)	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes.	Podem ser cortados. Preferencial quando não se podem utilizar pensos com mel ou antissépticos. Escolha possível em pacientes a realizar radioterapia.
Iodo	Feridas infetadas (Ação bactericida)	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Contraindicado em doenças da tireoide, gravidez, alterações graves da função renal, crianças ou bebés antes dos 6 meses e antes ou após tratamento com iodo radioativo.	Podem ser cortados. Exige penso secundário. Não podem ser usados concomitantemente com radioterapia.
Mel	Feridas infetadas (Ação antimicrobiana)	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Contraindicado em pessoas com alergia ao veneno de abelhas. Descontinuar em caso de ardor local.	A maioria das apresentações exige penso secundário. Possível escolha em pacientes a realizar radioterapia. Preferencial em situações em que a prata ou o iodo se encontram contraindicados.

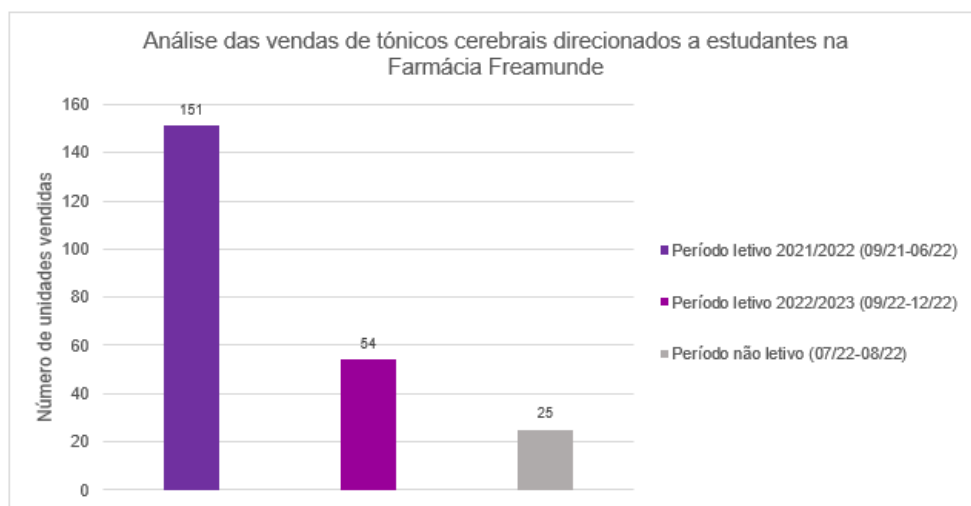
<u>Polihexametileno Biaguanidas</u>	Feridas infectadas (Ação bactericida)	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Contraindicado em casos de gravidez e amamentação. Não deve ser utilizado em cartilagem hialina, em zonas relacionadas com o SNC, ouvido médio e regiões intraoculares.	Algumas apresentações exigem penso secundário.
Prata	Feridas infectadas (Ação bactericida)	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Contraindicado em casos de gravidez e amamentação. Não utilizar com agentes oxidantes.	Alguns podem ser cortados e/ou dobrados. Pode exigir penso secundário. Pode ocorrer <u>argiria</u> (coloração do leito da ferida de cinzento)- nestes casos aconselha-se a alteração do tipo de penso.
<u>Colagenase</u>	<u>Debridamento</u> de feridas com tecido necrosado.	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Não deve associar-se a outros. Evitar associação com antissépticos, desinfetantes ou outros produtos enzimáticos ou que contenham iões metálicos.	Exige penso secundário. Aplicar diariamente sobre o tecido necrosado. Poderá aumentar a produção de exsudado.

Hidrogel em gel	<u>Debridamento</u> de feridas com tecido necrosado.	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Não associar antissépticos.	Exige penso secundário. Não aplicar em feridas muito exsudativas.
<u>Poliacrilatos</u>	<u>Debridamento</u> de feridas com tecido necrosado.	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes.	Não podem ser cortados. Exige penso secundário.
<u>Hidrocolóides</u>	Manutenção da humidade no leito da ferida (em feridas pouco exsudativas).	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Não utilizar em feridas muito exsudativas ou infectadas.	Pode ser utilizado com penso secundário. O gel que se forma apresenta uma coloração amarelada e um cheiro desagradável – não confundir com sinais de infeção.
Hidrogel em penso	Manutenção da humidade no leito da ferida (em feridas pouco exsudativas).	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Não associar antissépticos.	Exige penso secundário.
Películas	Manutenção da humidade no leito da ferida (em feridas pouco exsudativas).	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Contraindicado em feridas exsudativas e pregas cutâneas.	Pode funcionar como penso primário ou secundário.

Gazes Impregnadas	Proteção do leito da ferida.	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes.	Exige penso secundário.
Maltodextrina (gel ou pó)	Feridas de cicatrização prolongada (fornece ao leito da ferida os nutrientes necessários para que o processo de cicatrização ocorra rapidamente).	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Contraindicado em queimaduras de 3º grau.	Exige penso secundário.
Ácido Hialurónico	Feridas com fase inflamatória prolongada como promotor de cicatrização.	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Não pode ser utilizado em simultâneo com desinfetantes de amónio quaternário.	Exige penso secundário.
Colagénio	Feridas com fase inflamatória prolongada como promotor de cicatrização.	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Evitar associação com antissépticos e desinfetantes.	Exige penso secundário.
Polímeros acrílicos	Proteção cutânea (em dermatites por incontinência, na irritação da pele e na pele peri-estoma, perilesional ou peri-intubação).	Contraindicado em situações de alergia documentada aos seus constituintes. Contraindicado em zonas infetadas com micoses.	Só devem ser utilizados em pele íntegra.

Anexo 4. Análise das vendas de tónicos cerebrais direccionados a estudantes na Farmácia Freamunde

Suplemento	Número de unidades vendidas			
	Período letivo 2021/2022 (09/21-06/22)	Período letivo 2022/2023 (09/22-12/22)	Total (Períodos letivos)	Período não letivo (07/22-08/22)
Absorvit® Smart Extra Forte	28	13	41	3
mentalAction® Estudante	24	7	31	1
Absorvit® Smart Plus	14	12	26	3
Win-Fit® mc	18	6	24	5
Win-Fit® Multi duo	16	6	22	4
Cerebrum® Forte Shot	13	3	16	6
Good Brain® Smart Rapid	14	1	15	0
Good Brain® Smart Max	12	0	12	3
Cerebrum® Forte	8	2	10	0
Cerebrum® Student	2	2	4	0
Cerebrum® Student Focus	2	2	4	0
	151	54	205	25

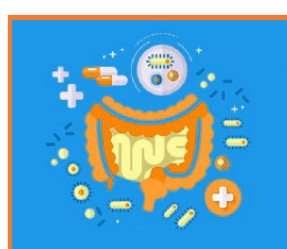


Anexo 5. Folheto informativo sobre “Probióticos: Prevenção da diarreia associada a antibióticos”



Questione o seu farmacêutico

Caso pretenda iniciar a toma de um probiótico, para prevenir ou tratar estas situações, questione e informe-se junto do seu farmacêutico para saber qual a melhor opção para si.



Ana Margarida Martins

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



VAI TOMAR ANTIBIÓTICO?

Probióticos: Prevenção da diarreia associada a antibióticos



Probióticos: Prevenção da diarreia associada a antibióticos

O nosso intestino é colonizado por inúmeros microrganismos (bactérias, leveduras) **não patogénicos** (ou seja, que não causam doença), que convivem em harmonia com as células intestinais.

Aliás, a sua presença é indispensável para a manutenção do nosso estado de saúde!



Estes **auxiliam em processos fisiológicos e nutricionais essenciais**, tais como metabolismo de nutrientes e de medicamentos.

Para além disto, **previnem, ainda, a colonização por parte de microrganismos causadores de doença.**

OU SEJA, OS MICRORGANISMOS NORMAIS DO NOSSO INTESTINO SÃO ESSENCIAIS PARA A NOSSA SAÚDE!

Antibióticos: Como vão atuar?

Os antibióticos tratam infeções ao eliminarem os microrganismos que causam doença. No entanto, estes **não vão matar apenas os microrganismos que estão a causar doença, mas também aqueles que estão presentes no intestino e que são benéficos.**

Esta é a razão que se encontra na origem da diarreia associada à toma de antibióticos.

Todos os antibióticos têm a capacidade de induzir diarreia. No entanto, a combinação **amoxicilina + ácido clavulânico** (Clavamox®, Beta-mox® por exemplo), entre outros, **apresenta um risco acrescido.**

Probióticos: O que são?

Os probióticos são **microrganismos vivos que não causam doença**, que incluem bactérias e leveduras, e **contribuem para a manutenção do equilíbrio microbiano do trato gastrointestinal** e são amplamente **recomendados para a prevenção e tratamento da diarreia induzida por antibióticos.**

Isto porque vão restabelecer a composição da flora intestinal e repor o metabolismo e função intestinal normais.



Vários estudos revelam que a toma de probióticos o mais precocemente possível, durante o tratamento com antibióticos, previne a diarreia associada aos antibióticos, tanto em crianças como em adultos.

Anexo 6. PowerPoint da formação interna

**METFORMINA/SITAGLIPTINA
E
METFORMINA/VILDAGLIPTINA**

**EFICÁCIA E SEGURANÇA DESTAS COMBINAÇÕES
RELATIVAMENTE ÀS MONOTERAPIAS**

LOGO: U.PORTO FACULDADE DE FARMÁCIA, armáda, freemunda

HOMEOSTASE DA GLICOSE

Detetam o aumento da concentração sanguínea da glicose e internalizam-na.

Isto causa alterações nos canais iónicos dependentes de ATP, com consequente despolarização da membrana celular e abertura dos canais de cálcio.

Célula β pancreática

Diagram illustrating the mechanism of glucose homeostasis in a pancreatic β cell. Glucose enters the cell via GLUT2. The increase in intracellular glucose leads to the closure of ATP-dependent K^+ channels, which causes membrane depolarization. This opens voltage-dependent Ca^{2+} channels, allowing Ca^{2+} influx. The resulting increase in intracellular Ca^{2+} triggers the release of insulin from insulin vesicles. The diagram also shows the role of P2X and P2Y receptors, IP₂, IP₃, RYR, SERCA, and cAMP in the signaling pathway.

Galligó-García U, Benito-Vicente A, Jebbari S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020; 21(17):6275.
Katzung, B., Trevor, A., Masters, S., Basic & Clinical Pharmacology, 14ª edição. McGraw-Hill Education. 2018



HOMEOSTASE DA GLICOSE



A ligação da insulina aos seus recetores induz uma série de fosforilações que irão provocar diversos efeitos, tais como **translocação dos recetores da glicose**, particularmente os **GLUT-4**, para a membrana celular para **captação da glicose**, **aumento da síntese de glicogénio** no fígado e tecido muscular, **aumento da síntese proteica** a nível do tecido muscular e **aumento da lipogénese** e diminuição da lipólise no tecido adiposo, entre outros.

Outras hormonas apresentam um papel importante na homeostase da glicose:

- Glucagina** → Mobiliza a glicose armazenada no fígado sob a forma de glicogénio, aumentando, assim, a sua concentração sanguínea.
- Incretinas (GLP-1 e GIP)** → Secretadas aquando da ingestão da glicose presente na dieta, estimulam a síntese pancreática de insulina. No entanto, estas hormonas são rapidamente degradadas por várias enzimas, particularmente a **DPP-4 (dipeptidil peptidase 4)**.



Katzung, B., Trevor, A., Masters, S., Basic & Clinical Pharmacology, 16ª edição, McGraw-Hill Education, 2018



DIABETES MELLITUS TIPO 2

FISIOPATOLOGIA



Disfunção das células β pancreáticas

Pode ocorrer devido a diversos fatores, incluindo inflamação e stress inflamatório e oxidativo das células β resultante de obesidade, hiperglicemias ou **hiperlipidemias**. Esta disfunção das células β leva a uma produção inadequada e insuficiente de insulina, resultando em hiperglicemia.



Resistência dos tecidos à insulina

É a característica principal deste tipo de DM e pode ser definida como uma diminuição da resposta a níveis normais de insulina circulante. Ocorre principalmente no fígado, músculo esquelético e tecido adiposo e está associada a vários fatores, tanto hereditários como adquiridos.



Galiñá-García U, Benito-Vicente A, Jebart S, Larrea-Sebal A, Siddiqi H, Uribe KB, et al. Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Mol Sci. 2020; 21(17):6275. Wy F. The importance of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. The American journal of medicine. 2000;108 Suppl 6a.

DIAGNÓSTICO E OBJETIVOS TERAPÊUTICOS

DIAGNÓSTICO

Segundo a Norma DGS N.º 2/2001, de 14/01/2011, o diagnóstico de diabetes é efetuado de acordo com os seguintes critérios:

- a) Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- b) Sintomas clássicos da doença + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- c) Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral (PTGO) com 75g de glicose; ou
- d) Hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$.

Normas DGS. Diagnóstico e tratamento da Diabetes mellitus. 2011.
Ordem dos Médicos. Terapêutica do diabetes mellitus tipo 2. Metformina. 2011.

OBJETIVO TERAPÊUTICO

O objetivo terapêutico para doentes com DMT2 é o atingimento de um valor de **HbA1c $\leq 7,0\%$** .

ANTIDIABÉTICOS ORAIS

SULFONILUREIAS

Estimulam a secreção de insulina

MEGLITINIDAS

Estimulam a secreção de insulina

INIBIDORES DA α -GLUCOSIDASE

Alteram a absorção da glicose

BIGUANIDAS

Diminuem os níveis de glicose

TIAZOLIDINADIONAS

Diminuem os níveis de glicose

INIBIDORES DA DPP-4

Prolongam a ação das incretinas

AGONISTAS DA GLP-1

Mimetizam a ação das incretinas

INIBIDORES DA SGLT2

Aumentam a eliminação de glicose na urina

Katzung, B., Trevor, A., Masters, S., Basic & Clinical Pharmacology, 14ª edição, McGraw-Hill Education, 2018

+ METFORMINA +

- 1** Inibição do complexo I da cadeia respiratória mitocondrial levando, consequentemente, a uma diminuição da produção de ATP.
- 2** Isto resulta num aumento dos ratios ADP:ATP e AMP:ATP intracelulares, o que, por sua vez, ativa a **AMPK**.

Sensor energético celular que ao detetar este estado de stress energético irá provocar a **inibição** de processos que consomem ATP, nomeadamente a **gluconeogénese hepática**.

- 3** O aumento do ratio AMP:ATP intracelular irá ainda inibir a frutose 1,6-bisfosfato, uma enzima essencial no processo de **gluconeogénese**, contribuindo para a sua inibição.
- 4** A ativação da AMPK também irá levar à fosforilação de duas isoformas da ACC (ACC1 e ACC2), o que inibe a síntese de lipídios aumentando, ao invés, a sua oxidação, reduzindo o armazenamento hepático dos mesmos, o que contribui, assim, para o **aumento da sensibilidade hepática à insulina**.

Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(10):569–89.
Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017;60(9):1577–85.

+ METFORMINA +

O intestino parece ser outro alvo da ação deste fármaco.

Aumenta o metabolismo anaeróbico da glicose, captada da circulação, a nível dos enterócitos, e estimula ainda a produção de GLP-1.

CONTRIBUI PARA A HOMEOSTASIA DA GLICOSE

Foretz M, Guigas B, Viollet B. Understanding the glucoregulatory mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2019;15(10):569–89.
Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia. 2017;60(9):1577–85.



INIBIDORES DA DPP-4



DPP-4



Enzima que rapidamente **degrada e inativa as hormonas incretinas** libertadas pelos enterócitos, como a **GLP-1** e **GIP**, entre outros péptidos.



A inibição desta enzima irá aumentar o tempo de semi-vida e a concentração endógena destas hormonas em jejum e pós-prandial.



Isto, consequentemente, aumenta a secreção hepática de insulina e diminui a produção de glucagona.



Em estudos com modelos animais, estes fármacos revelaram aumentar a massa e função das células β pancreáticas



Thomson NA, Gallwitz B. Mechanism of action of inhibitors of dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4). Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009;23(4):479–86.
Deacon CF. Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(11):642–53.



COMBINAÇÃO DE ANTIDIABÉTICOS

Com o avançar natural da doença, e principalmente devido à progressão da disfunção das células β , a monoterapia pode acabar por não ser suficiente para o cumprimento do objetivo terapêutico dos pacientes com DM2.



Assim, **é recomendado que estes iniciem a toma de duas classes de antidiabéticos orais distintas**, a designada terapia de combinação de antidiabéticos.



A TOMA DE UM FÁRMACO QUE COMBINE CLASSES DE ANTIDIABÉTICOS DISTINTAS APRESENTA, ADICIONALMENTE, AS SEGUINTE VANTAGENS:

- Reduz alguns dos efeitos adversos observados com doses mais elevadas dos fármacos em monoterapia;
- Permite um melhor controlo glicémico devido à combinação de diferentes mecanismos de ação potencialmente complementares;
- Aumenta e melhora a adesão à terapêutica, comparativamente à toma de dois fármacos separadamente.



Day C, Bailey J C. Antidiabetic drugs. British Journal of Cardiology. 2003;10:128–36.
Charpentier G. Oral combination therapy for type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2002;18 Suppl 3:570–76.

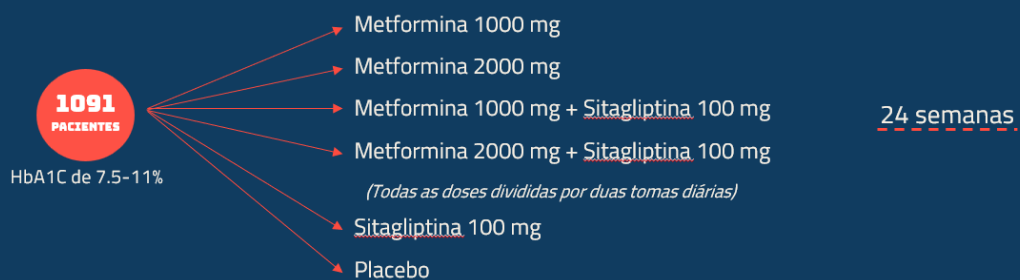
+ METFORMINA/ SITAGLIPTINA



+ METFORMINA/SITAGLIPTINA

Metformina ➡ Aumenta a sensibilidade à insulina; reduz os níveis de glicose sanguínea (por inibição da gluconeogênese hepática); aumenta os níveis de GLP-1.

Sitagliptina ➡ Reduz os níveis sanguíneos de glicose por inibição da enzima que degrada a GLP-1 (estimula a liberação de insulina e reduz a secreção de glucagon).



Goldstein BJ, Gaziano TA, Loke JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(8):1979-87.

METFORMINA/SITAGLIPTINA

Objetivo primário (*primary endpoint*): Redução, ao final de 24 semanas, dos valores de HbA1C, comparativamente aos valores observados no início do estudo (*baseline*).

- Ao final das 24 semanas, todos os regimes terapêuticos revelaram reduções significativas nos valores de HbA1C, comparativamente ao início do estudo e placebo.
- Adicionalmente, também se observou que as combinações terapêuticas resultavam numa superior redução dos valores de HbA1C relativamente às monoterapias.

Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(8):1979-87.

METFORMINA/SITAGLIPTINA

	Nº de doentes	Valores <i>Baseline</i> (%)	Valores 24 semanas (%)	Valores comparativamente à <i>baseline</i> (%)	Valores comparativamente ao placebo (%)
Placebo	165	8,68±1.00	8,88±1.47	0,17	—
Sitagliptina 100 mg	175	8,87±0.99	8,18±1.45	-0,66	-0,83
Metformina 1000 mg	178	8,90±1.00	8,04±1.36	-0,82	-0,99
Metformina 2000 mg	177	8,68±0.91	7,58±1.27	-1,13	-1,30
Metformina 1000 mg + Sitagliptina 100 mg	183	8,79±1.00	7,37±1.20	-1,40	-1,57
Metformina 2000 mg + Sitagliptina 100 mg	178	8,76±0.95	6,87±1.09	-1,90	-2,07

Tabela 1. Alterações na HbA1C (%)

Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2007;30(8):1979-87.



METFORMINA/SITAGLIPTINA

Neste estudo também se verificou:



Concentração sanguínea de glicose em jejum, ao fim de 24 semanas, comparativamente ao placebo.



HOMA- β (Homeostasis Model Assessment of β -cell function), um modelo que avalia a função das células β , em comparação com as monoterapias.



HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).



Indicam, respetivamente, uma **melhoria da função das células β** e uma **diminuição da resistência à insulina**, ambos os problemas associados à fisiopatologia da doença.

Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE, Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30(9):1979-87.



METFORMINA/SITAGLIPTINA



701
PACIENTES

+ Placebo

+ Sitagliptina 100 mg/dia

24 semanas

HbA1C de 6.4-11%
Metformina (≥ 1500 mg/dia)

Objetivo primário (primary endpoint): Redução, ao final de 24 semanas, dos valores de HbA1C, comparativamente aos valores observados no início do estudo (baseline).

No final das 24 semanas foi observada:

- Redução significativa da HbA1C, comparativamente ao início do tratamento e ao placebo;
- Redução da concentração de glicose plasmática em jejum (FPG), comparativamente com o placebo;
- Aumento da insulina em jejum;
- Aumento da HOMA- β (modelo que avalia a função das células β);
- Aumento do índice que avalia a sensibilidade à insulina (QUICKI).

Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care*. 2006;29(12):2638-43.



METFORMINA/SITAGLIPTINA

Este tratamento também revelou, de modo estatisticamente relevante, reduzir o colesterol total, triglicerídeos, colesterol não HDL e o ratio triglicerídeos-colesterol não HDL e aumentar o colesterol HDL, após as 24 semanas.



CONTRIBUI PARA UM CERTO EFEITO PROTETOR A NÍVEL CARDIOVASCULAR



A inclusão de sitagliptina à terapia com metformina permitiu um aumento do controlo glicémico e uma melhoria dos parâmetros relacionados com a fisiopatologia da doença, para além de ter melhorado os parâmetros lipídicos.



Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29(12):2638-43.



METFORMINA/SITAGLIPTINA SEGURANÇA

- A combinação metformina + sitagliptina não levou ao aumento de efeitos adversos gastrointestinais frequentemente observados nos tratamentos de metformina em monoterapia;
- Esta combinação está associada a uma baixa incidência de hipoglicemia;
- Esta combinação está associada a uma diminuição do peso corporal dos pacientes.



Charbonnel B, Karasik A, Liu J, Wu M, Meininger G, Sitagliptin Study 020 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. Diabetes Care. 2006;29(12):2638-43.





METFORMINA/VILDAGLIPTINA

544
PACIENTES

HbA1C de 7.5-11%
Metformina (≥ 1500 mg/dia)

- + Placebo
- + Vildagliptina 100 mg/dia
- + Vildagliptina 500 mg/dia

24 semanas

Nos grupos aos quais foram administradas as doses de vildagliptina foi possível observar uma redução significativa da HbA1C e da concentração plasmática de glicose em jejum (FPG), principalmente no grupo ao qual foi administrada a dose mais elevada de vildagliptina, comparativamente com o placebo.

Demonstrando que **os tratamentos de combinação permitem um melhor controlo glicémico.**

Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AJ. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007;30(4):890-5.



METFORMINA/VILDAGLIPTINA

Neste estudo, também foi possível observar:

- Redução significativa na concentração de glicose pós-prandial às 2 horas nos grupos aos quais foram administrada as combinações de metformina e vildagliptina, relativamente aos quais foi administrado o placebo;
- Aumento da função das células β nos tratamentos que incluíam vildagliptina, relativamente aos que incluíam o placebo. $\Rightarrow$

Esta descoberta demonstra que apesar do mecanismo de ação principal da vildagliptina ser a inibição da DPP-4, uma **melhoria da função das células β pancreáticas também parece estar relacionada com os seus efeitos hipoglicemiantes.**



Parâmetros lipídicos:

Esta combinação **não revelou efeitos significativos no perfil lipídico em jejum**, à exceção dos triglicerídeos, que aumentaram menos nos grupos tratados com vildagliptina, relativamente ao placebo.



Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Bochart E, Garber AL. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007;30(4):890-5.



METFORMINA/VILDAGLIPTINA



1179
PACIENTES

HbA1C de 7.5-11%

Metformina 1000 mg

Vildagliptina 50 mg

Metformina 500 mg + Vildagliptina 50 mg

Metformina 1000 mg + Vildagliptina 50 mg

24 semanas

(Todas os tratamentos foram administrados duas vezes por dia)

Objetivo primário (*primary endpoint*): Redução, ao final de 24 semanas, dos valores de HbA1C, comparativamente aos tratamentos de monoterapia.



De facto, apesar de após as 24 semanas todos os tratamentos revelaram reduzir a Hb1AC, **as maiores diferenças foram observadas nas combinações terapêuticas.**



Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2009;11(5):506-15.

METFORMINA/VILDAGLIPTINA

Neste estudo, também foi possível observar:

- Redução da concentração da glicose plasmática em jejum (FPG), após 24 semanas, em todos os grupos de tratamento, em particular na combinação de vildagliptina com a dose mais elevada de metformina.

Parâmetros lipídicos:

- Não sofreram alterações significativas com nenhum dos tratamentos de combinação;
- Apenas se observou uma ligeira melhoria no grupo tratado com vildagliptina e a dose mais elevada de metformina, com uma diminuição do colesterol total.



Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2009;11(5):506–15.



METFORMINA/VILDAGLIPTINA SEGURANÇA

- Esta combinação está associada a raros casos de hipoglicemia;
- Esta combinação não está associada a nenhuma alteração do peso corporal dos pacientes;
- No primeiro estudo mencionado, efeitos adversos do foro gastrointestinal foram observados com significativa menor frequência nos grupos a realizarem a terapia de combinação do que nos pacientes a receberem metformina + placebo.



Bosi E, Camisasca RP, Collober C, Rochotte E, Garber AL. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Care. 2007;30(4):890–5.
Bosi E, Dotta F, Jia Y, Goodman M. Vildagliptin plus metformin combination therapy provides superior glycaemic control to individual monotherapy in treatment-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2009;11(5):506–15.

CONCLUSÃO



CONCLUSÃO

As combinações de antidiabéticos orais (Metformina/Sitagliptina e Metformina/Vildagliptina) apresentam uma eficácia superior devido aos efeitos sinérgicos no que toca ao aumento das concentrações plasmáticas de GLP-1. Para além disto, estas também provocam uma melhoria da função das células β pancreáticas e redução da resistência à insulina, principais fatores associados à fisiopatologia da doença.



Estas combinações de antidiabéticos reduzem de forma bastante significativa a HbA1C, o que permite concluir que estas terapias possibilitam que o objetivo terapêutico seja obtido mais facilmente e de forma mais eficaz, relativamente às monoterapias; $\Longrightarrow$ **Eficácia superior**

Para além disto, estes tratamentos **não parecem aumentar o risco de hipoglicemia, o peso corporal ou fatores de risco cardiovascular, como os parâmetros lipídicos, enquanto oferecem um melhor controlo glicémico.**

Bolli G, Dotta F, Rochotte E, Cohen SE. Efficacy and tolerability of vildagliptin vs. pioglitazone when added to metformin: a 24-week, randomized, double-blind study. Diabetes Obes Metab. 2008;10(1):82-90.



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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