U.PORTO

FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Paula Cristina de Pinho Cravo Costa e Silva

M

2022-2023

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Relatório de Estágio Curricular

Paula Cristina de Pinho Cravo Costa e Silva

Farmácia Leite

janeiro de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professor Doutor Carlos Afonso

Monitora Farmácia comunitária: Doutora Ana Pata Marques

Julho 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, 24 de julho de 2023

Paula Cristina de Pinho Cravo Costa e Silva

Resumo

Este relatório retrata o culminar de 6 meses de estágio curricular na Farmácia Leite, em Estarreja, que decorreu de 16 de janeiro a 14 de julho de 2023 e tem como principal objetivo descrever as atividades técnico científicas e os projetos científicos realizados ao longo do mesmo.

Este documento é dividido em duas partes. Na primeira parte efetua-se uma breve contextualização do estágio curricular, seguida da descrição de 5 atividades técnico-científicas realizadas ao longo deste período. Estas atividades permitiram responder a questões e desafios que apareceram ao longo do estágio recorrendo a pesquisa científica. As atividades abordadas são a deteção do efeito *rebound* resultante do uso abusivo de um descongestionante nasal tópico, o aconselhamento farmacêutico no contexto de uma infeção vaginal, o rastreio cardiovascular realizado aos utentes da Farmácia Leite, a deteção de candidíase vaginal causada por um inibidor do co-transportador Na+/glucose 2 (SGLT2) e o uso *off label* da tansulosina.

Na segunda parte são desenvolvidos dois temas científicos.

O primeiro tema surgiu devido à intensa procura de fármacos agonistas dos recetores GLP-1 que se encontravam maioritariamente esgotados. Durante a pesquisa científica efetuada verificou-se a existência de um novo fármaco duplo agonista incretínico, denominado por tirzepatida, que já se encontrava em comercialização em alguns países e que apesar de ainda não ser comercializado no nosso país já tem autorização de introdução no nosso mercado. De modo a compreender melhor este tema foi efetuado um levantamento dos fármacos antidiabéticos não insulínicos existentes no que diz respeito ao seu mecanismo de ação, eficácia e precauções na sua toma. Foi também efetuada uma descrição sobre o fármaco tirzepatida relativamente à sua estrutura, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia terapêutica. Devido à sua pertinência este tema foi apresentado como formação interna à equipa da Farmácia Leite.

O segundo tema surgiu após a leitura de um estudo científico sobre a eficácia do estetrol na menopausa. Neste tema é abordada a fisiologia da menopausa, a terapêutica hormonal de substituição existente e por fim é apresentado o estudo detalhado do estetrol quanto à sua estrutura, farmacocinética, farmacodinâmica e eficácia terapêutica no tratamento da menopausa.

Agradecimentos

Nesta fase final do curso quero agradecer algumas pessoas que tornaram possível a concretização e conclusão de mais um desafio da minha vida.

Aos meus pais que acreditaram sempre nas minhas capacidades, que me apoiaram em todos os momentos difíceis deste percurso académico e que nunca me deixaram desistir deste desafio. Com eles aprendi o que é lutar pelos nossos sonhos, a capacidade de resiliência, o espírito de sacrifício e a superação. Sem eles nada seria possível.

A toda a minha família por todo o amor, carinho e apoio.

Às minhas amigas e colegas de curso, Fátima e Rita, que apesar de estarem longe, sempre me deram força, ânimo e coragem.

Aos meus amigos da Torreira que foram os que inicialmente lançaram-me para este percurso académico, que me fizeram acreditar que teria capacidades para o fazer e que acima de tudo seria uma mais-valia para a minha vida profissional. Afinal tudo valeu a pena.

A toda a equipa da Farmácia Leite que me aceitou durante 6 meses de estágio curricular. Foi uma mais-valia na perceção da realidade numa farmácia comunitária.

A todos os docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pelos 5 anos de aprendizagem e crescimento profissional. Fizeram com que me orgulhasse cada vez mais desta profissão que apresenta um papel fulcral na comunidade.

Ao meu orientador de estágio curricular, Professor Doutor Carlos Afonso, pela disponibilidade e orientação durante esta fase final de curso.

Por último, a todos os meus colegas da faculdade e essencialmente aos trabalhadores-estudantes que me fizeram acreditar que nada é impossível, basta lutarmos e acreditarmos nos nossos sonhos.

Índice Geral

Declaração de Integridade iii
Resumo iv
Índice Geral vi
Índice de Figuras viii
Índice de Tabelas viii
Índice de Anexos viii
Lista de Abreviaturas ix

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular 1
1. Contextualização do estágio curricular 1
2. Cronograma e sua explicação 2
3. Atividades desenvolvidas 4
3.1. Uso abusivo de descongestionante nasal e consequente efeito *rebound* 4
3.2. Aconselhamento farmacêutico no contexto de uma infeção vaginal 6
3.3. Rastreio cardiovascular 8
3.4. Deteção de candidíase vaginal causada por um inibidor da SGLT2 9
3.5. Uso *off label* da tansulosina 10

Parte 2. Temas de desenvolvimento 11
Tema 1 – Tirzepatida, o futuro dos agonistas dos recetores incretínicos 11
1.1. Diabetes *mellitus* – Caraterização e prevalência 11
1.2. Regulação da glicemia 12
1.3. Fármacos antidiabéticos não insulínicos 13
1.4. O papel das incretinas 15
1.5. Agonistas dos recetores GLP-1 16
1.6. Tirzepatida, duplo agonista dos recetores incretínicos 19
1.6.1. Eficácia da tirzepatida 20
1.6.2. Reações adversas 22
1.6.3. Contraindicações e advertências 23
1.7. Conclusão 23

Tema 2 – O papel do estetrol na menopausa 25
2.1. Menopausa 25
2.2. Terapêutica Hormonal de Substituição 26
2.3. Estetrol 30
2.3.1. Breve introdução histórica 30
2.3.2. Estrutura química e biossíntese 31
2.3.3. Mecanismo de ação 32
2.3.4. Farmacocinética 32
2.3.5. O efeito do estetrol na menopausa 33
2.4. Conclusão 36

Conclusão global 37
Bibliografia 38
Anexos 47

Índice de Figuras

Figura 1: Mecanismo de ação da GLP-1 16
Figura 2: Estrutura da tirzepatida 19
Figura 3: Fragmentos utilizados na síntese da tirzepatida.....20
Figura 4: Efeito da tirzepatida na HbA1c e na glicemia 21
Figura 5: Efeito da tirzepatida na redução de peso e a nível lipídico 22
Figura 6: Mecanismo de biossíntese dos estrogénios e da testosterona 27
Figura 7: Metabolitos ativos da tibolona 29
Figura 8: Estrutura química dos estrogénios naturais.....31
Figura 9: A frequência dos sintomas vasomotores nas diferentes doses de estetrol e placebo 34
Figura 10: A severidade dos sintomas vasomotores nas diferentes doses de estetrol e placebo.....34

Índice de Tabelas

Tabela 1: Cronograma das atividades realizadas durante o estágio.....2
Tabela 2: Caraterísticas dos agonistas dos recetores GLP-1 17
Tabela 3: Eficácia dos agonistas GLP-1 no controlo glicémico e controlo de peso 18

Índice de Anexos

Anexo 1: Avaliação do Risco Cardiovascular 47
Anexo 2: Formação interna à equipa da Farmácia Leite: Tirzepatida – Futuro dos agonistas dos recetores incretínicos 49

Lista de Abreviaturas

AIM: Autorização de introdução no mercado

ATP: Adenosina trifosfato

AMPc: Adenosina monofosfato cíclico

CEDIME: Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde

DGS: Direção Geral de Saúde

FSH: Hormona folículo-estimulante

MNSRM: Medicamentos não sujeitos a receita médica

RCM: Resumo das Características do Medicamento

DPP-IV: Dipeptidil peptidase IV

GIP: *Glucose-dependent insulinotropic polypeptide*

GLP-1: *Glucagon-like peptide 1*

HbA1c: Hemoglobina glicada

HSP: H*eat shock proteins*

PPARϒ: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma

SERMs: *Selective Estrogen Receptor Modulators*

SGLT2: Co-transportador Na^+/glucose 2

SHBG: Sex hormone-binding globulin

THS: Terapêutica hormonal de substituição

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

1. Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular é a fase final de um percurso académico em que o estudante coloca em prática todos os conhecimentos adquiridos. Neste caso, foi possível conhecer a realidade no que diz respeito ao funcionamento de uma farmácia comunitária nomeadamente quanto à sua dinâmica diária nas mais diversas áreas desde gestão de *stocks*, dispensa de medicamentos e no aconselhamento e relacionamento com a população alvo.

De 16 de janeiro a 14 de julho de 2023 realizei o estágio curricular na farmácia Leite, no centro da cidade de Estarreja, distrito de Aveiro. Esta farmácia localiza-se à frente da câmara municipal de Estarreja, na Praça Francisco Barbosa, a qual tem vários estabelecimentos de comércio e restauração. Localiza-se a 1 quilómetro da Unidade Cuidados de Saúde Personalizados de Estarreja (UCSP) e a menos de 500 metros de várias clínicas privadas e consultórios médicos. Devido a esta localização, a farmácia apresenta uma grande quantidade e variedade de utentes, os quais são maioritariamente idosos. Assim, lidei diariamente com situações novas o que permitiu enriquecer o meu estágio curricular.

A Farmácia Leite funciona de segunda a sexta das 9 horas às 20 horas e sábado das 9 horas às 13 horas. A cada 5 dias realiza serviço noturno, das 21 horas às 9 horas, por chamada através da linha 1400. É liderada pela diretora técnica, a Doutora Ana Pata Marques e é constituída por uma equipa de 4 farmacêuticos, 4 técnicos de farmácia e uma empregada de limpeza.

Quanto aos serviços, esta farmácia oferece aos seus utentes a avaliação de parâmetros fisiológicos e bioquímicos (colesterol, glicémia, pressão arterial, peso e altura). Para além disso realiza periodicamente rastreios auditivos, capilares e de insuficiência venosa.

2. Cronograma e sua explicação

Todas as atividades realizadas na farmácia foram de acordo com a tabela nº 1.

Tabela 1: Cronograma das atividades realizadas durante o estágio

Atividades desenvolvidas	**Janeiro**	**Fevereiro**	**Março**	**Abril**	**Maio**	**Junho**	**Julho**
Armazenamento e reposição de *stocks*							
Controlo de prazos de validade							
Receção e conferência de encomendas							
Realização de encomendas diárias							
Gestão de devolução de medicamentos							
Gestão de reservas							
Gestão de psicotrópicos e estupefacientes							
Dispensa de medicamentos e aconselhamento							
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos							
Processamento de receituário e faturação							

A primeira atividade realizada na Farmácia Leite foi o armazenamento e reposição de *stocks*. Esta função faz parte do *backoffice* e apresenta considerável importância. Um armazém bem organizado permite uma maior brevidade no atendimento ao utente e uma menor probabilidade de erro na dispensa de medicamentos. Para além dos medicamentos estarem organizados por ordem alfabética e por forma farmacêutica, estão organizados pelo método FEFO (*First Expired First Out*). Foi-me também incutido no primeiro mês o controlo de prazos de validade. Com estas atividades consegui ambientar-me ao local de trabalho. Para além destas atividades, efetuei várias tarefas como a realização, a receção e verificação de encomendas, a gestão de reservas e a gestão de devoluções.

A oportunidade de efetuar atendimento ao público surgiu no primeiro dia de estágio. O mesmo foi realizado com o suporte do novo módulo do Sifarma, que é o sistema informático que acompanha e auxilia o farmacêutico em todas as atividades realizadas na farmácia. Este programa permite obter toda a informação do utente, quanto a dados biográficos, informação de patologias e alergias que o utente apresente, histórico terapêutico, serviços realizados, entre outros. Assim, consegui personalizar cada atendimento e acima de tudo auxiliar-me em questões que surgiam ao longo dos atendimentos, nomeadamente em relação a posologias, interações, reações adversas e precauções na toma dos medicamentos.

A medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos foi realizada desde o início do estágio e permitiu um maior acompanhamento do utente quanto ao seu estado de saúde.

Por último e não menos importante, tive contacto com o processamento de receituário e faturação. Através desta tarefa aprendi todas as etapas, além de toda a documentação que deve ser faturada e enviada aos diversos organismos.

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Uso abusivo de descongestionante nasal e consequente efeito *rebound*

Contextualização: Um utente com idade compreendida entre os 30-35 anos dirigiu-se à farmácia para adquirir um descongestionante nasal pois apresentava dificuldade em respirar, sobretudo à noite quando se encontrava deitado. Após perguntar se era a primeira vez que adquiria um descongestionante nasal verifiquei que o utente já estava a utilizar um spray nasal à base de oximetazolina à mais de um mês o qual não estava a obter o resultado pretendido.

Desenvolvimento/intervenção: A congestão nasal, sintoma frequentemente associada a rinite, consiste na vasodilatação dos vasos sanguíneos e consequente edema da mucosa nasal, causando obstrução nasal e impedindo o fluxo regular de ar (1, 2). Esta vasodilatação deve-se à presença de vários mediadores inflamatórios como a histamina, as prostaglandinas e os leucotrienos que são sintetizados localmente na mucosa nasal, na presença de alergénios, vírus ou bactérias (1).

Para o alívio rápido deste sintoma, utiliza-se descongestionantes nasais que são fármacos simpaticomiméticos, agonistas dos recetores α-adrenérgicos (3, 4). Através desta estimulação verifica-se vasoconstrição dos vasos sanguíneos nasais, diminuição do edema associado e aumento do fluxo de ar (1, 3, 4). Podem ser utilizados a nível tópico (gotas nasais, sprays e inaladores) ou oral (4). Quanto à sua ação podem ser classificados em fármacos de início de ação curto, que incluem a efedrina, a nafazolina e a fenilefrina, e em fármacos de ação longa, que incluem a oximetazolina e a xilometazolina (4). Apesar de serem medicamentos não sujeitos a receita médica e serem considerados seguros, apresentam reações adversas, essencialmente nos fármacos orais, devido à sua absorção sistémica (4). Destacam-se como principais efeitos secundários, alterações cardíacas, tais como aumento da pressão arterial e taquicardia, e alterações neurológicas, tais como insónia, ansiedade e agitação (3, 4).

Quanto à sua utilização, os descongestionantes nasais devem ser administrados durante 3 a 5 dias, não devendo ser excedido este período, devido ao risco de desenvolvimento de rinite medicamentosa (4, 5). A rinite medicamentosa consiste na congestão nasal por efeito *rebound*, ou seja, devido ao uso prolongado de descongestionantes nasais, existe a dessensibilização dos recetores adrenérgicos,

causando vasodilatação secundária e posteriormente aumento da congestão nasal (4, 6).

Após a deteção deste efeito, adverti o utente dos efeitos que o uso da oximetazolina lhe estavam a causar. A nível do aconselhamento utilizei o "Fluxograma de Intervenção Farmacêutica na Rinorreia e Congestão Nasal", elaborado pelo Centro de Informação do Medicamento e Intervenções em Saúde (CEDIME) (7). Inicialmente recomendei a paragem do descongestionante nasal e a utilização de um inalador à base de mentol e cânfora que permite a sensação de alívio imediato da congestão nasal. De forma a inibir o processo inflamatório da cavidade nasal aconselhei budesonida suspensão para pulverização nasal, que é um corticosteróide intranasal. Adverti que apesar de este tipo de spray ter uma ação rápida (após algumas horas) só se verifica o máximo de eficácia na congestão nasal após alguns dias (8). Por último, aconselhei medidas não farmacológicas tais como a utilização de uma solução salina para lavagem nasal diária, antes da utilização do inalador, permitindo a eliminação dos alergénios da mucosa nasal, manter uma boa hidratação, humidificar o ambiente de casa, evitar o contacto com os alergénios e a elevação da almofada na cama (4, 7).

Conclusão: O farmacêutico apresenta um papel importante na deteção de efeitos secundários relacionados com o uso incorreto dos medicamentos. Um bom aconselhamento implica uma correta identificação do problema, dispensa do medicamento/produto correto e também o correto aconselhamento na posologia, noutras informações relacionadas com estes produtos e medidas não farmacológicas. Assim conseguimos que o utente obtenha o máximo de benefício do medicamento e o mínimo de problemas associados ao medicamento, que muitas vezes lhe causam problemas de saúde.

3.2. Aconselhamento farmacêutico no contexto de uma infeção vaginal

Contextualização: Durante o estágio ocorreram vários atendimentos em que as mulheres demonstravam grande dificuldade na descrição dos sintomas da infeção vaginal que apresentavam. Também verifiquei que a grande maioria das mulheres automedicava-se sem saber a verdadeira causa do problema. Desta forma, achei oportuno aprofundar o meu aconselhamento nesta área de forma a garantir um melhor atendimento.

Desenvolvimento/Intervenção: A vaginite é uma infeção da vagina e pode apresentar uma variedade de sintomas tais como ardor, irritação, dispareunia, odor e corrimento vaginal (9). Pode aparecer na mulher no mínimo uma vez na vida e pode estar associada a várias patologias tais como vaginose bacteriana, candidíase vaginal e tricomoníase (9-11). Devido a esta variedade de patologias e à presença de sinais e sintomas inespecíficos que poderão existir, é necessário o correto diagnóstico a fim de se garantir o correto tratamento das mesmas (9, 10, 12).

A vaginose bacteriana é uma infeção vaginal causada por uma alteração da flora vaginal rica em espécies de Lactobacilos, por elevadas concentrações de bactérias anaeróbias (*Prevotella sp*., *Mobiluncus sp*., *Gardnerella vaginalis*, *Ureaplasma*, *Mycoplasma hominis*) (10, 11, 13). Afeta uma em cada três mulheres pelo menos uma vez na vida (13). Apesar de 50% das mulheres serem assintomáticas, esta vaginose caracteriza-se por corrimento branco-acinzentado, fino e homogéneo e com odor intenso a peixe (10). Normalmente não é irritativa (10). Neste caso o pH vaginal é maior que 4,5 (10, 14). O tratamento deve ser direcionado para o alívio dos sinais e sintomas de infeção (10, 14). Nesta situação recomenda-se a observação pelo médico que poderá prescrever metronidazol em comprimidos revestidos por película ou óvulos vaginais, ou clindamicina creme vaginal (10, 14).

A candidíase vaginal é uma infeção causada por fungos do género *Candida* sendo 90% das infeções causadas por *Candida albicans* (10, 13, 15). Apesar de a *Candida albicans* estar presente na flora vaginal de 20-50% das mulheres, este tipo de infeção ocorre quando há uma disbiose na flora vaginal (13). Esta situação poderá ocorrer pelo menos uma vez na vida em 75% das mulheres e 10-20% dos casos são assintomáticos (10, 12, 13, 15). Caracteriza-se por um corrimento branco, grumoso, espesso e inodoro (10, 13, 15). Também está associado a eritema, edema, ardor, prurido vulvar e dispareunia (10, 13, 15). Neste caso o pH

vaginal é menor que 4,5 (10, 15). Pode ser classificada em não complicada e complicada de acordo com fatores do hospedeiro, resposta ao tratamento e apresentação clínica e biológica (10, 15). A candidíase não complicada caracteriza-se por ser esporádica, ligeira a moderada, com provável presença de *Candida albicans* (10). A candidíase complicada caracteriza-se por ser recorrente, severa, com presença de *Candida não-albicans* e ocorre numa mulher imunodeprimida, com diabetes descompensada ou debilitada (10). O tipo de tratamento deve ser de acordo com o tipo de candidíase presente (10, 15). Numa situação de candidíase não complicada, o farmacêutico poderá aconselhar cremes ou óvulos vaginais antifúngicos à base de clotrimazol e econazol. Numa prescrição médica poderá aparecer também sertaconazol óvulo, comprimido ou creme vaginal e/ou fluconazol ou itraconazol em cápsulas (10). Numa situação de candidíase complicada severa recomenda-se a observação médica o qual poderá prescrever fluconazol cápsulas ou terapêutica tópica antifúngica (10).

A tricomoníase é uma infeção causada pelo protozoário flagelado *Trichomonas vaginalis* (10, 12, 13). Esta é transmitida por via sexual (10, 12, 13). Apesar de 10-50% dos casos serem assintomáticos, esta infeção caracteriza-se por corrimento vaginal espomoso, amarelado ou esverdeado com eritema e irritação vulvar associado (10, 16). Neste caso o pH vaginal é maior que 4,5 (10). Recomenda-se a observação médica da qual poderá ser prescrito metronidazol ou secnidazol em comprimidos revestidos (10).

Para além do tratamento é essencial, durante o atendimento, aconselhar medidas não farmacológicas nomeadamente cuidados de higiene adequados tais como lavar a área genital sempre de frente para trás, a utilização de produtos de limpeza compatíveis com a mucosa vaginal nomeadamente à base de ácido lático, evitar lavagens vaginais, secar bem as áreas lavadas, evitar o uso de penso diário, trocar regularmente os pensos higiénicos e tampões, evitar lavar a roupa com produtos irritantes para a mucosa, evitar roupa muito apertada e justa, após ato sexual lavar a área genital e evitar ou controlar os fatores de risco associados (17).

Conclusão – O farmacêutico comunitário tem um papel importante na identificação do tipo de infeção vaginal e no seu aconselhamento. Deve ser capaz de identificar os sinais e sintomas que caracterizam as infeções vaginais, identificar o tipo de tratamento mais adequado, aconselhar medidas não farmacológicas e orientar o utente para um médico numa situação de infeção vaginal complicada.

3.3. Rastreio cardiovascular

Contextualização – Anualmente, as doenças cardiovasculares causam 3,9 milhões de mortes na Europa, sendo considerada a principal causa de mortalidade em Portugal (18). Estão associadas a um conjunto de fatores de risco tais como, o sedentarismo, a hipertensão, o tabagismo, o stress, a obesidade, a diabetes e a dislipidemia (19). De forma a sensibilizar para esta problemática realizei no dia 31 de maio um rastreio cardiovascular aos utentes da Farmácia Leite.

Desenvolvimento/intervenção – Para a realização do rastreio cardiovascular utilizei como suporte bibliográfico, a Norma da Direção Geral da Saúde (DGS), nº 005/2013 atualizada a 21/01/2015, as guidelines da *European Society of Cardiology*: "ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice 2021" e o procedimento para a avaliação do risco cardiovascular elaborado pelo CEDIME (19-21). Este rastreio foi efetuado em utentes com idades compreendidas entre os 40-65 anos, sem doença cardiovascular aterosclerótica documentada, sem diabetes *mellitus* do tipo 1 ou 2, sem um ou mais fatores de risco cardiovascular e sem doença renal crónica grave (20). Esta avaliação inicialmente consistia por um breve questionário sobre o tipo de alimentação, atividade física, consumo de álcool e/ou tabaco, patologias associadas e histórico familiar de doenças cardiovasculares. De seguida foram efetuadas as medições dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos com o auxílio da balança, tensiómetro, fita métrica e o equipamento CardioCheck® Plus, que permite avaliar o colesterol total, o colesterol LDL, o colesterol HDL, os triglicerídeos e a glicemia. Após a obtenção dos resultados verifiquei se os mesmos se encontravam de acordo com os valores de referência estipulados pela DGS e avaliei o risco absoluto que o utente apresentava de ter um evento cardiovascular em 10 anos, de acordo com a tabela presente no anexo 1. Perante os resultados obtidos aconselhei medidas não farmacológicas e alguns medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) que permitissem controlar os parâmetros analisados.

Conclusão – Esta atividade permitiu aumentar a relação que a farmácia tem com o utente e reforçar a importância do papel do farmacêutico na prevenção secundária, nomeadamente na realização de rastreios, reduzindo desta forma, as complicações que estas doenças poderão trazer para a saúde do utente.

3.4. Deteção de candidíase vaginal causada por um inibidor da SGLT2

Contextualização – Uma utente com idade compreendida entre os 65-70 anos dirigiu-se à farmácia para pedir um produto que aliviasse a irritação que sentia na zona vaginal. Após perguntar se tinha corrimento e odor verifiquei que não apresentava estes sintomas e que esta irritação já a incomodava à alguns meses. Questionei se já tinha feito algum tipo de tratamento para esta situação à qual a utente indicou que utilizou antifúngicos tópicos que não exerceram efeito. Colocou-se em questão se não teria haver com a falta de hidratação vaginal, uma vez que se encontrava na menopausa, sendo esta hipótese rejeitada pela mesma uma vez que já tentou vários cremes vaginais hidratantes que não exerceram o seu efeito. Após descartar várias hipóteses verifiquei no Sifarma o histórico terapêutico da utente e analisei os efeitos secundários de cada medicamento.

Desenvolvimento/intervenção – Durante a pesquisa verifiquei que a dapagliflozina que a utente fazia para o controlo da diabetes *mellitus* apresentava como efeito secundário a vulvovaginite e infeções genitais, sendo estes efeitos posteriormente confirmados no Resumo das Caracteristicas do Medicamento (RCM) deste fármaco (22). A dapagliflozina é um fármaco antidiabético não insulínico pertencente ao grupo dos inibidores do co-transportador Na+/glucose 2 (SGLT2) (23). Através do bloqueio deste co-transportador há um bloqueio da reabsorção da glucose renal e consequentemente o aumento da glicosúria, aumentando o risco de infeções genitais (6, 23-25). Após a deteção deste efeito secundário, aconselhei à utente a falar com o médico prescritor de forma a substituir este medicamento por outro uma vez que este estaria na origem do problema. Cerca de 1 mês mais tarde a utente dirigiu-se à farmácia para referir que o médico substituiu a dapagliflozina pela sitagliptina, inibidor da dipeptidil peptidase IV, e que melhorou imenso quanto aos sintomas referidos anteriormente, mantendo na mesma os seus níveis de glicemia controlados.

Conclusão – O farmacêutico durante um aconselhamento deve analisar todas as causas possíveis que poderão estar na origem da sintomatologia descrita pelo paciente. Após esta verificação, deve intervir na correção das mesmas de forma a garantir a saúde do utente e o máximo de efetividade do medicamento prescrito.

3.5. Uso *off label* da tansulosina

Contextualização – Uma utente com idade compreendida entre os 40-45 anos dirigiu-se à farmácia para adquirir a medicação que o médico lhe prescreveu para a crise de cólica renal. O mesmo prescreveu-lhe tansulosina 0,4 mg comprimidos de libertação prolongada revestido por película e tramadol + paracetamol 37.5 mg + 325 mg comprimidos. Perante estes medicamentos, a utente perguntou se não haveria engano na prescrição uma vez que o seu pai fazia tansulosina para a hiperplasia benigna da próstata.

Desenvolvimento/intervenção – A litíase renal consiste na formação de cálculos no trato urinário, podendo obstruir o mesmo, causando a cólica renal (26, 27). Esta cólica caracteriza-se por uma dor intensa e intermitente, normalmente na zona lombar que se prolonga para o abdómen e área genital do indivíduo (27). A formação dos cálculos renais depende de vários fatores tais como, a falta de ingestão de líquidos, infeções urinárias recorrentes, hipercalciúria, hiperuricosúria, hiperoxalúria, entre outros (27).

Existem diversos fármacos que permitem a expulsão dos cálculos renais e o alívio das cólicas, tais como os anti-inflamatórios não esteróides, os corticosteróides, os antagonistas dos canais de cálcio e os antagonistas α_1 adrenérgicos (28). Os antagonistas α_1 adrenérgicos foram aprovados inicialmente para o tratamento da hiperplasia benigna da próstata e para a hipertensão, sendo posteriormente comprovado o seu uso *off label* na litíase renal (29). Neste grupo encontra-se a tansulosina que é um antagonista α_1 adrenérgico, seletivo para os recetores α_{1a} e α_{1d} adrenérgicos (28).

Os recetores α_1 adrenérgicos existem ao longo do trato urinário e a sua ativação origina a contração da musculatura lisa subjacente e o aumento da frequência do peristaltismo (28, 30). Neste caso, o uso de antagonistas α_1 adrenérgicos permite o relaxamento dos ureteres e da uretra, a diminuição da frequência do peristaltismo uretral e consequentemente o aumento do volume urinário, permitindo assim, a expulsão dos cálculos renais e a diminuição do tempo em que os mesmos são expulsos, aliviando deste modo as cólicas (30).

Conclusão – Com o passar dos anos tem-se verificado o uso *off label* de certos medicamentos, sendo de grande importância a continua atualização científica do farmacêutico, de forma a garantir o correto aconselhamento ao utente.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Tirzepatida, o futuro dos agonistas dos recetores incretínicos

1.1. Diabetes *mellitus* – Caraterização e prevalência

A diabetes *mellitus* é uma doença metabólica crónica caracterizada por hiperglicemia resultante da deficiente secreção de insulina pelo pâncreas, da resistência da insulina ou devido a estes dois fatores (31-34). Esta hiperglicemia constante poderá levar a complicações macrovasculares (doença arterial coronária, doença cerebrovascular e doença arterial periférica) e microvasculares (neuropatia diabética, nefropatia e retinopatia) (31, 32, 34, 35).

Pode ser classificada em diversos tipos: diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, outros tipos específicos de diabetes (genéticos, hormonais e iatrogénicos) e diabetes gestacional (diagnosticada durante o 2º e 3º trimestre da gravidez) (34).

A diabetes tipo 1 representa 5 a 10% dos diabéticos e caracteriza-se por uma destruição imunológica das células β-pancreáticas pelos autoanticorpos GAD65 e pelos autoanticorpos para as tirosina fosfatases IA-2 e IA-2β, levando deste modo à insuficiência absoluta na produção de insulina (6, 34). Maioritariamente é associado a jovens podendo ocorrer em qualquer idade (34).

A diabetes tipo 2 representa 90-95% das pessoas com diabetes e está associado a uma prevalente resistência de insulina levando posteriormente com o passar dos anos a uma deficiência na secreção da insulina (6, 31-34). Maioritariamente é associado à obesidade, ao envelhecimento e à inatividade (36). Existem diversos fatores de risco que estão associados à diabetes tipo 2 tais como obesidade, predisposição genética, diabetes gestacional prévia, inatividade física, tabaco, hipertensão, dislipidemias e o aumento da idade (37).

De acordo com a norma Norma nº 002/2011 da DGS, o diagnóstico da diabetes é feito de acordo com os seguintes parâmetros: glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou ≥ 7,0 mmol/l); ou sintomas clássicos (poliúria, polidipsia, xerostomia, fome constante, cansaço, comichão no corpo e visão turva) + glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou ≥ 11,1 mmol/l); ou glicemia ≥ 200 mg/dl (ou ≥ 11,1 mmol/l) às 2 horas, na prova de tolerância à glicose oral com 75 g de glicose; ou hemoglobina glicada (HbA1c) ≥ 6,5% (35, 38). Estes valores devem ser confirmados numa segunda análise, após uma a duas semanas (38).

De acordo com a 10ª edição do International Diabetes Federation, “Diabetes Atlas 2021”, mundialmente existem aproximadamente 537 milhões de adultos com idade compreendida entre 20 e 79 anos que vivem com diabetes, dos quais 61 milhões são europeus (39). Prevê-se que em 2030 este número aumente para 643 milhões de adultos e em 2045 para 783 milhões de adultos (39). Mundialmente já morreram 6,7 milhões de pessoas com diabetes dos quais 1,1 milhão são europeus (39).

Devido a estes números elevados é de extrema importância o diagnóstico precoce, a educação para a saúde e o desenvolvimento de novos tratamentos farmacológicos.

1.2. Regulação da glicemia

O nosso organismo precisa de um controlo rigoroso dos níveis de glicemia para garantir o seu correto funcionamento, utilizando para este fim, várias hormonas que regulam a sua homeostasia (40).

A homeostasia da glucose depende essencialmente da secreção de várias hormonas produzidas pelo pâncreas (40). Quando os níveis de glucose no sangue encontram-se reduzidos, durante o sono e entre as refeições, é secretado pelas células α pancreáticas o glucagon, que é uma hormona catabólica que estimula a glicogenólise e a gliconeogénese, permitindo assim o aumento da glicemia (40). Por outro lado, quando os níveis de glucose no sangue se encontram aumentados, após as refeições, é secretado pelas células β pancreáticas a insulina, que é uma hormona anabólica que promove a captação da glicose pelas células musculares e do tecido adiposo, promove a glicogénese e inibe a glicogenólise e a gliconeogénese, permitindo assim uma diminuição da glicemia (40). Existem também outras hormonas que modulam a secreção da insulina e do glucagon, tais como a adrenalina e a somatostatina (40). Numa situação de stress, a adrenalina liga-se aos recetores α_2 adrenérgicos e impede a secreção da insulina pelas células β pancreáticas e estimula também a secreção de glucagon pela ativação dos recetores β_2 adrenérgicos, presentes nas células α pancreáticas, aumentando assim os níveis de glicémia (40). A somatostatina, produzida pelas células δ pancreáticas, inibe a libertação de glucagon e insulina (40).

A insulina, para além de ser secretada essencialmente pela presença da

glucose, é secretada pela presença de aminoácidos (leucina e arginina), de hormonas (incretinas), de ácidos gordos no sangue e pela ação do sistema nervoso parassimpático (6). Numa situação de hiperglicemia, a glucose é captada pelo transportador GLUT2 da célula β-pancreática, sendo posteriormente metabolizada, pela via glicolítica, em adenosina trifosfato (ATP) (6, 41). O aumento de ATP encerra os canais de potássio dependentes de ATP, havendo uma despolarização da célula (6). Esta despolarização leva à ativação dos canais de cálcio dependente da voltagem, permitindo a entrada de cálcio para dentro da célula (6). O aumento de cálcio intracelular leva à exocitose das vesículas com insulina (6). A insulina ao entrar na circulação direciona-se para os diferentes tecidos ligando-se a recetores específicos do fígado, do músculo e do tecido adiposo, onde irá exercer a sua ação (6).

1.3. Fármacos antidiabéticos não insulínicos

O mecanismo de secreção da insulina descrito permite compreender os mecanismos de ação associados aos fármacos antidiabéticos não insulínicos, comumente utilizados na diabetes tipo 2 (6). Estes fármacos podem ser classificados em secretogogos da insulina (sulfonilureias, inibidores da dipeptidil peptidase IV (DPP-IV) e agonistas dos recetores GLP1), sensibilizadores da insulina (biguanidas, tiazolidinedionas) e outros (inibidores da glucosidase intestinal alfa, inibidores do co-transportador Na^+/glucose 2 (SGLT2) (6, 24, 31).

As sulfonilureias induzem a secreção de insulina através da inibição dos canais de potássio dependentes ATP, nas células β pancreáticas (6). Esta inibição permite a despolarização da célula β pancreática, a abertura dos canais de cálcio e posterior secreção da insulina (6). Encontram-se neste grupo os seguintes fármacos de 2ª geração: a glibenclamida, a glipizida, a gliclazida e a glimepirida (6, 24). Apresentam boa absorção oral, ligam-se 90% às proteínas plasmáticas, são metabolizados hepaticamente e eliminados via renal (6). Apresentam como principais efeitos secundários a ocorrência de hipoglicemia, uma vez que o seu mecanismo de ação não depende da concentração de glucose e o aumento de peso (6, 24, 42). Deve ser usado com precaução em pacientes com doença cardiovascular, devido ao agravamento de isquemia do miocárdio no caso da glibenclamida, e em idosos devido ao seu poder hipoglicemiante (24, 42).

Os inibidores da DPP-IV inibem a enzima DPP-IV que é responsável pela degradação das incretinas (6). Assim, as incretinas ao estarem mais tempo em circulação, estimulam uma maior secreção da insulina e diminuem a secreção de glucagon (6, 24). Neste grupo encontram-se a sitagliptina, a vildagliptina, a saxagliptina, a alogliptina e a linagliptina (6, 24). Apresentam boa disponibilidade oral (>80%), não apresentam risco de hipoglicemia, não alteram o peso e apresentam como principais reações adversas perturbações gastrointestinais, nasofaringites, reações de hipersensibilidade (raro) (6).

As biguanidas é o grupo de antidiabéticos orais não insulínicos ao qual pertence a metformina (6, 42, 43). A metformina é considerada a primeira linha de tratamento na diabetes (24, 42, 43). O seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido, mas pensa-se que o seu principal mecanismo é a inibição da gluconeogenese hepática (6). Apresenta um tempo de semivida de 1,5-3 horas e é eliminada via renal sem ser metabolizada (6). Não apresenta risco de hipoglicemia e apresenta benefício na doença cardiovascular e aterosclerótica (6, 24, 42, 43). Como principais efeitos secundários destaca-se distúrbios gastrointestinais, perda moderada de peso, reduzida incidência de situações de acidose láctica e potencial défice de vitamina B12 (6, 24, 42).

O grupo das tiazolidinedionas, a qual pertence a pioglitazona, apresenta como mecanismo de ação o agonismo dos recetores nucleares PPARϒ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma), os quais induzem a transcrição de genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lípidos (6, 24). Estes recetores encontram-se essencialmente nos adipócitos (6). Apresentam ínício de ação lento e um tempo de semi-vida de 7 horas (6). Não apresenta risco de hipoglicemia, induz aumento de peso, deve ser usado com precaução na insuficiência cardíaca congestiva e aumenta o risco de fraturas em mulheres (6, 24, 42). Apresenta como principal efeito secundário a retenção hídrica e edema (6, 24, 42).

Os inibidores da glucosidase intestinal alfa, a qual pertence a acarbose, inibem a conversão dos hidratos de carbono em monossacarídeos e, deste modo, retardam a absorção dos monossacarídeos e reduzem a hiperglicemia pós-prandial (6, 43). Apresenta como principais efeitos secundários distúrbios gastrointestinais (flatulência, diarreia, distensão abdominal) e é contraindicado em desordens intestinais (colite ulcerosa ou doença de Crohn) (6).

Os inibidores da SGLT2 têm ação a nível renal, bloqueando os co-

transportadores de sódio e potássio presentes no túbulo renal proximal que são responsáveis por 90% da reabsorção de glucose (24, 43). Deste modo, há um bloqueio da reabsorção da glucose renal e consequentemente o aumento da glicosúria (6, 24). Neste grupo pertence a dapagliflozina, a empagliflozina, a canagliflozina e a ertuglifozina (24, 42). Não apresentam risco de hipoglicemia, apresentam benefícios cardiovasculares, boa disponibilidade oral, duração de ação longa e marcada metabolização hepática (6, 24, 42). Quanto às reações adversas destaca-se infeções fúngicas genitais e do trato urinário, hipotensão e perda de peso (6, 24, 42). Deve ser usado com precaução em idosos devido à insuficiência renal, hipotensão ortostática e risco de desidratação (6, 24, 42).

1.4. O papel das incretinas

As incretinas, das quais fazem parte, a glucagon-like peptide 1 (GLP-1) e a glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP), são hormonas libertadas pelos enterócitos aquando de uma refeição (31, 33). Estas têm efeito direto nas células β-pancreáticas promovendo a ação da insulina (31, 33, 44). A este efeito designa-se "efeito incretínico", comprovado por Nauck M. *et al*, em 1986. Este autor verificou que a glucose absorvida por via oral induzia maior produção de insulina (60%) do que quando administrada por via intravenosa (44). Assim, a libertação da insulina pelas células β-pancreáticas em resultado da resposta das incretinas depende diretamente dos níveis de glicose plasmática (45).

Quanto ao seu mecanismo de ação, verifica-se que as incretinas ao efetuarem ligação com os seus recetores, ativam a adenilciclase, que transforma o ATP em adenosina monofosfato cíclico (AMPc) (45, 46). A AMPc ativa a PKA (45, 46). A ativação do PKA leva à inibição dos canais de potássio dependentes do ATP, o que permite a despolarização celular e consequente abertura dos canais de cálcio dependente da voltagem. O aumento do cálcio intracelular induz o processo de exocitose levando à libertação das vesículas com insulina, como se pode observar na figura 1 (45, 46).

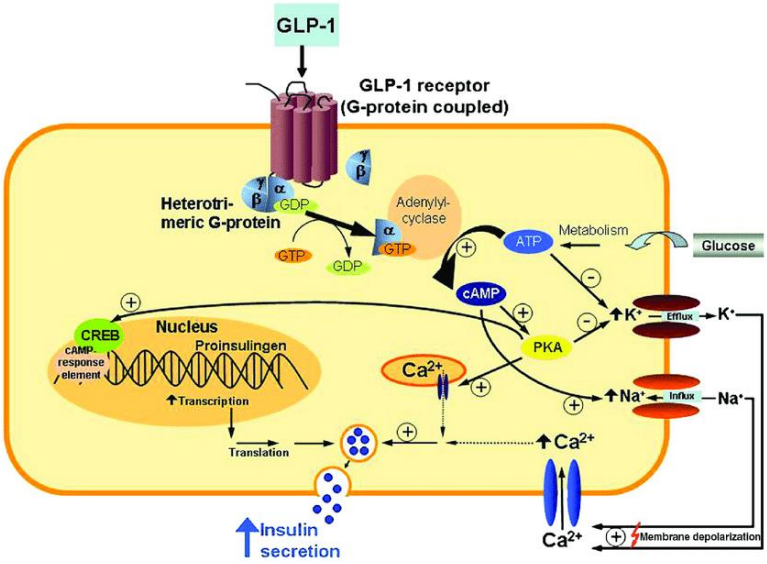


Figura 1: Mecanismo de ação da GLP-1, retirado de (46)

Estas hormonas apresentam um tempo de semivida curto (máximo 7 min) e são metabolizadas pela DPP-IV (31, 33).

A GLP-1 é um péptido de 37 aminoácidos produzido nas células L do intestino (31). Após a libertação para a corrente sanguínea apresentam afinidade para os recetores GLP-1 presentes nas células do pâncreas, trato gastrointestinal, rim, coração e cérebro (31). Inibe a secreção do glucagon durante a hiperglicemia e normoglicemia e apresenta vários efeitos extra-hepáticos como aumento da saciedade, diminuição do apetite, diminuição da motilidade gastrointestinal e diminuição do esvaziamento gástrico (24, 31, 47).

A GIP é um péptido de 42 aminoácidos produzido nas células K do duodeno e jejuno proximal, sendo a primeira hormona a ser libertada após uma refeição (31). Apresenta afinidade para recetores GIP localizados nas células do pâncreas, tecido adiposo, mucosa gástrica, coração, córtex adrenal, ossos e cérebro (31). Apresenta ação glucagonotrópica no estado normoglicémico e hipoglicémico e glucagonostática e insulinotrópica no estado hiperglicémico (31, 47). Ainda não se reconhece o efeito da GIP no tecido adiposo mas pensa-se que atue através do aumento da lipólise e do aumento da síntese de ácidos gordos (31).

1.5. Agonistas dos recetores GLP-1

Os agonistas dos recetores da GLP-1 são fármacos que mimetizam as ações do

GLP-1 endógeno (homologia 50-97% com o GLP-1 humano), apresentando maior resistência à degradação da DPP-IV (6). Assim, ao se ligarem aos recetores GLP-1, vão estimular a secreção da insulina e reduzir a secreção de glucagon de forma dependente da concentração de glucose, e consequentemente diminuir a hiperglicemia, como descrito anteriormente (45, 48).

São classificados em agonistas dos recetores GLP-1 de curta duração (Lixisenatido, não disponível em Portugal) e de longa duração (Liraglutido, Exenatido LA, Dulaglutido e Semaglutido) (24, 49). Apesar de pertencerem ao mesmo grupo, estes agonistas apresentam diferenças tanto a nível estrutural como a nível farmacocinético, tal como podemos verificar na tabela número 2.

Tabela 2: Caraterísticas dos agonistas dos recetores GLP-1, adaptado de (48)

Fármacos	**Estrutura**	**Homologia GLP-1 humano**	**Posologia Injeção Subcutânea**	**$T_{1/2}$**	**Biodisponibilidade**	**Eliminação**
Lixisenatido	Incorpora 6 lisinas	50%	1x dia	3h	55%	Renal
Exenatido	Incorpora termomoléculas em microesferas injectáveis	53%	1x semana	5 dias	-	Renal
Liraglutido	Ligação a uma cadeia lateral de ácidos gordos	97%	1x dia	13h	55%	Sem órgão preferencial
Dulaglutido	Fusão do GLP-1 modificado a fragmentos Fc da IGG	90%	1x semana	5 dias	47-65%	Renal
Semaglutido	Substituição de glicina por ácido aminobutírico	94%	1x semana	7 dias	89%	Renal e Fecal

De acordo com as “Recomendações Nacionais da Sociedade Portuguesa de Diabetologia”, os agonistas dos recetores GLP-1 são utilizados no controlo da diabetes tipo 2 (sem doença cardiovascular aterosclerótica, doença renal crónica ou insuficiência cardíaca declarada) numa situação de terapêutica dupla

(associação com uma biguanida, nomeadamente a metformina), terapêutica tripla (associação com metformina e sulfonilureia ou glitazona ou inibidor da SGLT2 ou insulina) ou terapêutica injetável em associação (metformina mais insulina prandial ou agonista da GLP-1) (24). As associações só são utilizadas quando não se atinge o valor alvo de HbA1c decorridos 3 a 6 meses (24).

Quanto à sua ação, apresentam diversos efeitos consoante o tipo de tecido em que atuam (50). Estes fármacos, a nível cerebral reduzem o apetite e aumentam a saciedade, a nível cardiovascular diminuem a pressão arterial, aumentam a frequência cardíaca e a contratilidade do miocárdio, a nível gastrointestinal atrasam o esvaziamento gástrico, a nível pancreático aumentam a secreção de insulina e diminuem a secreção de glucagon, a nível do tecido adiposo aumentam a lipólise e aumentam a captação de glucose, a nível renal aumentam a natriurese e por último a nível muscular aumentam a síntese de glicogénio e aumenta a oxidação da glucose (50).

Controlam eficazmente a glicemia, apresentando reduções na glicemia em jejum, na glicemia pós-prandial e na HbA1c significativas, como demonstrado na tabela número 3 (24, 48).

Tabela 3: Eficácia dos agonistas GLP-1 no controlo glicémico e controlo de peso, adaptado de (48)

Fármacos	Glicemia em jejum (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1C (%)	Peso (Kg)
Lixisenatido	-21,40 a -7,60	-143,30 a -81,20	-0,92 a -0,63	-2,63 a -0,63
Exenatido	-41,40 a -25,20	Não reportado	-1,90 a -1,50	-3,70 a -2,30
Liraglutido	-43,50 a -13,00	-49,00 a -31,00	-1,48 a -0,97	-2,79 a -1,02
Dulaglutido	-42,84 a -18,00	-76,14 a -35,10	-1,42 a -0,55	-3,18 a -1,09

São bem tolerados apesar de apresentarem como principais efeitos secundários alterações gastrointestinais como náuseas, vómitos e diarreia em 20-30% dos casos (24, 48). Apresentam também segurança e benefício cardiorenais, com redução de eventos cardiovasculares e redução da mortalidade em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica ou com elevado risco cardiovascular (24, 31, 48).

Apesar dos benefícios adquiridos pelos agonistas dos recetores GLP-1 foi necessário a investigação de novos fármacos que apresentassem maior controlo glicémico. Deste modo, verificou-se que a co-administração da incretinas GIP e

GLP-1 apresentavam um efeito incretínico sinérgico, nomeadamente no aumento da secreção da insulina e na inibição da secreção de glucagon em relação à administração destas incretinas em separado (31, 33). Estes resultados permitiram o desenvolvimento da molécula tirzepatida (31).

1.6. Tirzepatida, duplo agonista dos recetores incretínicos

Tirzepatida é o primeiro duplo agonista dos recetores GIP e GLP-1, indicado para tratamento da diabetes tipo 2, com autorização de introdução no mercado (AIM) a 15 de Setembro de 2022, não sendo de momento comercializado em Portugal (31-33, 51, 52).

De acordo com a figura 2, verifica-se que é um péptido linear, constituído por 39 aminoácidos, sintetizado com base na sequência do GIP (31-33, 52, 53).

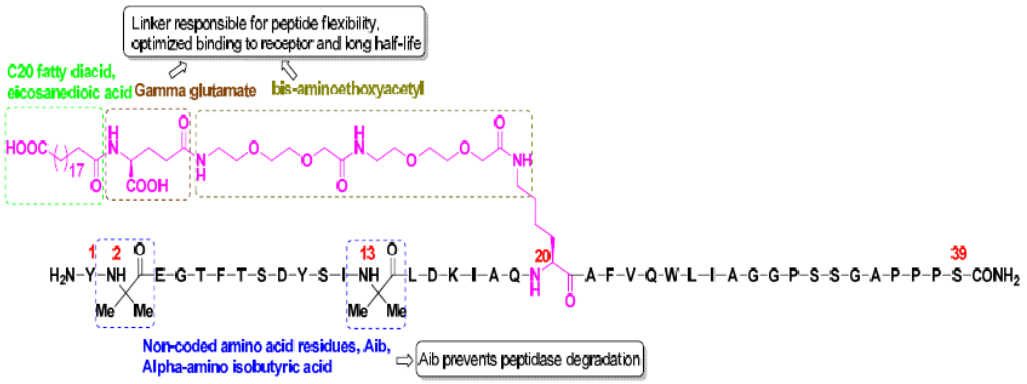


Figura 2: Estrutura da tirzepatida, retirado de (33)

Na posição 20 encontra-se um resíduo de lisina, ligado a um ácido eicosanedióico através de ligações hidrofílicas (31, 32, 53). Os dois aminoácidos presentes na posição 2 e 13 (ácido 2-Aminoisobutírico) juntamente com o ácido eicosanedióico permitem uma maior afinidade para albumina e uma menor degradação pela DPP4, verificando assim, um longo tempo de semivida do fármaco de 5 dias, levando a uma administração semanal (31-33, 53).

A sua conceção consiste inicialmente na síntese de quatro fragmentos, representados na figura 3, através da síntese peptídica em fase sólida e posteriormente no acoplamento dos mesmos através da síntese peptídica em meio líquido (33). Após o acoplamento ocorre uma nanofiltração purificando, desta forma, os compostos obtidos (33)

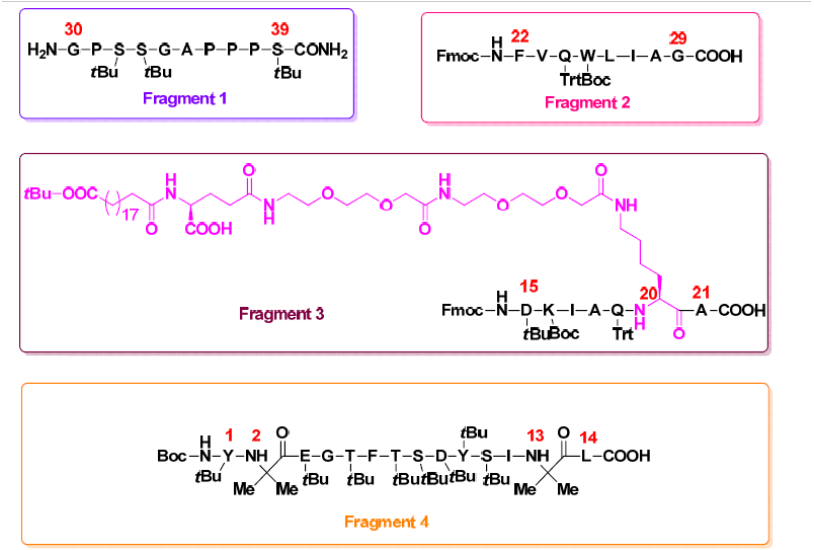


Figura 3: Fragmentos utilizados na síntese da tirzepatida, retirado de (33)

Apresenta-se na forma de solução injetável em caneta pré-cheia na dosagem de 2,5 mg/5mL a 15 mg/5mL e deve ser administrada inicialmente com a dose inicial de 2,5 mg uma vez por semana sendo que esta dose deve ser aumentada ao fim de 4 semanas para 5 mg, uma vez por semana (51). A dose pode ser aumentada 2,5 mg após 4 semanas com a mesma dose (51).

Quanto à sua farmacocinética, verifica-se que a máxima concentração é atingida 8 a 72 horas após a sua administração, apresentando um tempo de semivida médio de 116,7 horas, o que corresponde a 5 dias, devido também à elevada ligação à albumina, 99% (51). Após administração subcutânea apresenta uma biodisponibilidade absoluta de 80% (51).

A sua metabolização é feita através da clivagem proteolítica, da beta-oxidação do grupo diácido gordo e através da hidrólise das amidas (51). Este composto é totalmente metabolizado sendo posteriormente excretado pela urina e pelas fezes (51).

1.6.1. Eficácia da tirzepatida

Relativamente à farmacodinâmica, verifica-se que este fármaco apresenta uma afinidade comparável para os recetores GIP em relação ao GIP nativo e uma afinidade cinco vezes menor para o recetor GLP-1 em relação ao GLP-1 nativo (31, 32, 51, 53, 54). A ligação a estes recetores incretínicos leva a um aumento superior da secreção da insulina e consequentemente originam um maior controlo glicémico

e uma maior redução de peso uma vez que atrasa o esvaziamento gástrico, diminui a secreção de glucagon, aumenta a sensibilidade das células beta pancreáticas à glicose, diminui o apetite, aumenta a lipólise através da GLP-1 e aumenta a lipogénese através da GIP (32, 51, 55). Para além destes efeitos a tirzepatida, através da GLP-1, aumenta a cardioproteção e diminui a reabsorção óssea através da GIP (33).

De acordo com Frías *et al.*, foi realizado um estudo de 40 semanas, randomizado e controlado, realizado com 1878 pacientes com idade média de 57 anos, com DM tipo 2 com duração média de 8,6 anos, com HbA1c média de 8.28%, com peso médio de 93.7 kg e IMC média de 34,2 kg/m^2 (52). A administração de tirzepatida foi semanal e iniciada com a dose de 2,5 mg a qual era aumentada a cada 4 semanas na respetiva dose (52). Neste estudo avaliou-se a dosagem de 5, 10 e 15 mg de tirzepatida e 1 mg de semaglutido. Verificou-se na 40ª semana que houve uma redução de 2,09% nos valores da HbA1c em relação ao valor inicial antes da administração de tirzepatida 5 mg (52). Esta diferença foi aumentando, obtendo um máximo de 2,46% de redução na dosagem de 15 mg, como descrito na figura 4 (52). Quanto aos níveis de glicemia verificou-se uma redução de 56 mg/dL com tirzepatida a 5 mg e de 63,4 mg/dL com tirzepatida a 15 mg, como descrito na figura 4 (52).

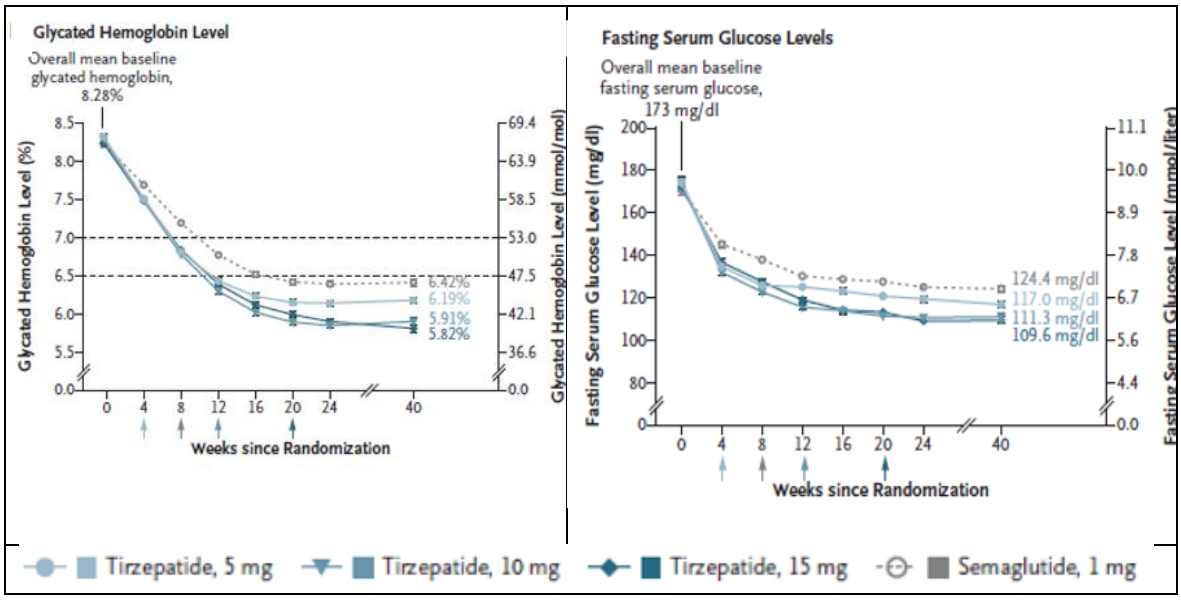


Figura 4: Efeito da tirzepatida na HbA1c e na glicemia, adaptado de (52)

Avaliando o peso, verificou-se uma redução de 7,8 kg (-8,5%) ao fim de 40

semanas, com uma dosagem de tirzepatida a 5 mg e uma redução de 12,4 Kg (-13,1%) com uma dosagem de 15 mg, como indicado na figura 5 (52). A nível lipídico verificou-se em todas as dosagens de tirzepatida, uma redução de colesterol total em média de 6%, uma redução significativa no VLDL e triglicerídeos médio de 21% e 22,63% respetivamente e um aumento médio de 7% no HDL, como indicado na figura 5 (52).

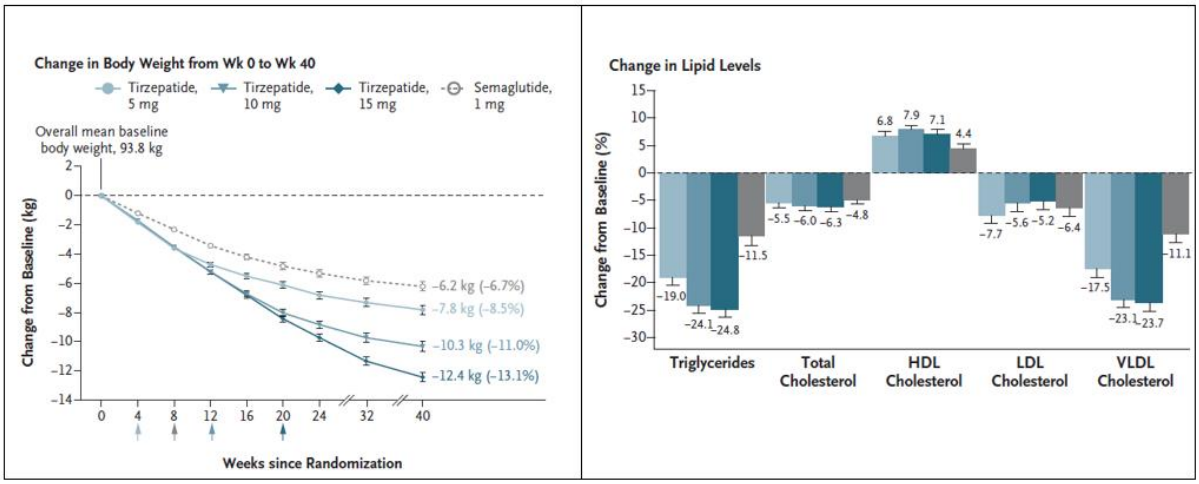


Figura 5: Efeito da tirzepatida na redução de peso e a nível lipídico, adaptado de (52)

Comparando com o análogo da GLP-1, semaglutido, tirzepatida a 5 mg apresentou uma redução de 0,23% nos valores da HbA1c e a tirzepatida a 15 mg uma redução de 0,60% (52). A nível da glicemia a redução com tirzepatida a 5 mg foi de 7,4 mg/dL e de 14,8 mg/dL com tirzepatida a 15 mg, como se verifica na figura 4 (52). Quanto à perca de peso verificou-se uma redução de 1,6 kg com tirzepatida a 5 mg e de 6,2 Kg com tirzepatida a 15 mg, como se verifica na figura 5. Tirzepatida apresentou também vantagens a nível lipídico com uma redução mais acentuada nos níveis de triglicerídeos e VLDL (52).

1.6.2. Reações adversas

Relativamente a reações adversas verificam-se alterações gastrointestinais tais como náuseas, diarreia e vómitos sendo dependente da dose, ou seja, quanto maior a dose maior a prevalência destes sintomas (31, 33, 55). Estes sintomas são semelhantes aos análogos da GLP-1 (31, 33, 55).

Foi descrito como segundo efeito secundário mais significativo a perda de apetite em 3,8 a 18,9% dos casos, sendo também frequente as reações de

hipersensibilidade e reações no local de injeção (31, 51)

A hipoglicemia apresenta uma incidência baixa quando se usa metformina, dado que a indução da libertação da insulina está dependente da concentração de glicose, mas se associada com sulfonilureias ou com insulina a prevalência da hipoglicemia aumenta uma vez que estes fármacos induzem a libertação da insulina de forma independente da concentração da glucose (31, 51).

Foram também notificados alguns casos de pancreatite aguda em doentes que utilizavam tirzepatida, devendo esta ser utilizada com precaução nestes casos (51).

1.6.3. Contraindicações e advertências

Após um estudo de carcinogenicidade de 2 anos com tirzepatida em ratos verificou-se um aumento de adenomas e carcinomas das células C da tiroide (51). Apesar deste resultado, não se conhece a relevância destas observações para os seres humanos (51). Mesmo assim, é contraindicado em doentes com histórico pessoal ou familiar de adenomas e carcinomas das células C da tiroide (56).

Também é contraindicado em doentes que sofram hipersensibilidade grave à tirzepatida ou a algum dos excipientes presentes na formulação, em pessoas com menos de 18 anos, em grávidas ou mulheres com potencial de engravidar ou em mulheres que estejam a amamentar (56).

1.7. Conclusão

O aparecimento dos análogos das incretinas veio revolucionar o tratamento da diabetes tipo 2 devido a vários fatores tais como: o maior controlo dos níveis de glicémia, dos níveis de HbA1c, a cardioproteção e a perda de peso que apresentam.

Apesar de existir uma variedade de fármacos para o controlo da diabetes tipo 2, existe a necessidade de desenvolver novos fármacos que venham alcançar os efeitos terapêuticos desejados, diminuindo os efeitos secundários presentes e complicações que podem advir do não controlo desta doença.

Durante o estágio verifiquei que estes fármacos se encontravam maioritariamente esgotados devido essencialmente ao seu uso na perca de peso. Deste modo, após uma pesquisa profunda verifiquei que existia um novo fármaco

duplo agonista incretínico que apresenta AIM em Portugal, mas que ainda não é comercializado. Este fármaco já é comercializado noutros países e tem demonstrado grande eficácia no controlo da glicemia e na perda de peso, estando atualmente em vigilância.

Devido à pertinência do tema foi-me proposto realizar uma formação interna (Anexo 2) a toda a equipa da Farmácia Leite de forma a relembrar os diversos fármacos antidiabéticos não insulínicos, o seu mecanismo de ação e características farmacocinéticas e farmacodinâmicas, e abordar a ação da tirzepatida e as vantagens e desvantagens que apresenta perante os fármacos já existentes no mercado português.

Tema 2 – O papel do estetrol na menopausa

2.1. Menopausa

A menopausa é um processo biológico resultante do envelhecimento da mulher e que consiste num período de 12 meses consecutivos de amenorreia sem causa fisiológica ou patológica subjacente (57, 58). Este período resulta da depleção dos folículos presentes nos ovários, o qual ocorre normalmente entre os 40 e os 55 anos de idade (57-59). Apesar de existirem marcadores biológicos (estradiol e hormona folículo-estimulante, FSH) que estejam relacionados com este processo, não existe um marcador específico adequado que estabeleça o diagnóstico (57). Este período pode no entanto ser determinado geneticamente ou pode estar associado a diversos fatores externos como o tabagismo, a nuliparidade, a quimioterapia entre outros fatores que poderão anteceder o aparecimento da menopausa (57). Pelo contrário, a obesidade, a multiparidade e o alcoolismo poderão contribuir para o atraso do aparecimento da menopausa (57).

Para compreender esta etapa da mulher também é necessário perceber o que é o climatério. É o período que compreende a máxima capacidade reprodutiva e a incapacidade reprodutiva, decorrente do declínio da função dos ovários, correspondendo à etapa anterior à menopausa (57). Nesta fase, verifica-se uma rápida diminuição do número de folículos primordiais até à sua inexistência e consequentemente uma diminuição das hormonas produzidas por estes folículos, tais como os estrogénios e as inibinas, que são glicoproteínas que inibem por *feedback* negativo a pituitária anterior (57, 58, 60). Esta diminuição dos estrogénios e particularmente da inibina B faz com que por *feedback* negativo, haja um aumento da produção da FSH pela pituitária anterior, sendo estes níveis elevados característicos da fase climatérica (57, 58, 60).

Estas alterações hormonais levam ao aparecimento a curto prazo dos sintomas vasomotores, a alterações cognitivas (diminuição da concentração e memória), a alterações do humor (risco de depressão), a perturbações do sono (insónia), a atrofia vulvovaginal (secura, ardor e irritação vaginal), a alterações a nível urinário (incontinência urinária), a interferência na vida sexual (disfunção sexual) e a alterações cutâneas (diminuição da espessura e elasticidade da pele,

despigmentação (57).

Os sintomas vasomotores, caraterísticos do climatério, afetam 70% das mulheres e o seu mecanismo fisiológico não está totalmente esclarecido, estando associado maioritariamente aos níveis reduzidos de estrogénio (57, 59). Estes sintomas caracterizam-se por vasodilatação cutânea do tronco, pescoço e face, sensação repentina de calor, sudorese abundante e ocasionalmente palpitações, seguido por vezes de calafrios, tremores e ansiedade (57, 59). Aparecem frequentemente ao longo do dia, podendo estes sintomas persistirem em média 10 anos, se não forem tratados corretamente (57, 59). Existem fatores que predispõem para este tipo de sintomas tais como a menopausa precoce, indivíduos de raça negra ou hispânica, obesidade, ansiedade, stress pós traumático, tabagismo, entre outros (57, 59).

Para além destes sintomas, podem-se verificar a longo prazo alterações cardiovasculares, metabólicas e osteoarticulares (59). Há um favorecimento do aumento da gordura visceral, da insulinorresistência, do risco de hipertensão e de aterosclerose (59). A nível osteoarticular, verifica-se um papel protetor do estrogénio a nível da cartilagem, havendo assim, na menopausa, um aumento das queixas de mialgias e artralgias (59). Destaca-se também a diminuição da densidade mineral óssea e o aumento do risco de osteoporose uma vez que o estrogénio promove a apoptose dos osteoclastos e antagoniza os efeitos osteoclastogénicos e pro-osteoclasticos da paratiroide e da interleucina-6, diminuindo assim, a reabsorção óssea (6, 59).

2.2. Terapêutica Hormonal de Substituição

De forma a controlar toda esta sintomatologia e garantir uma melhor qualidade de vida à mulher, é utilizada a terapêutica hormonal de substituição (THS). Esta terapêutica deverá ser individualizada e de acordo com os sintomas, história familiar e preferências da mulher (57). Para além da farmacologia envolvida é associado estratégias para alterar estilos de vida tais como alteração na alimentação, exercício físico e cessação tabágica e alcoólica (57, 59). O tipo de terapêutica farmacológica implementada está recomendado para o tratamento dos sintomas vasomotores, sintomas urinários e atrofia vaginal que a mulher apresente, devendo ser começado o mais precocemente e na menor dosagem possível (57).

Tal como o nome indica, esta terapêutica apresenta várias opções tais como estrogénios ou progestagénios isolados, estroprogestativos cíclicos ou contínuos, tibolona e androgénios (57). Estas formulações apresentam-se a nível oral, transdérmico, tópico vaginal e percutâneo (57, 61).

Como estrogénios isolados são utilizados os estrogénios naturais como o estradiol (17β-estradiol, E_2) e o estriol (E_3) (57). Apesar de não ser utilizado neste tipo de tratamento, a estrona (E_1) também é considerada um estrogénio natural (6). Apresentam uma estrutura semelhante e a sua designação provém do número de grupos hidroxilo presentes nos seus anéis (62).

Quanto à sua formação, o estradiol é produzido maioritariamente nos ovários através da conversão da testosterona pela aromatase, enquanto que o estriol e a estrona são produzidos maioritariamente no fígado através do estradiol ou através da androstenediona e outros androgénios nos tecidos periféricos, como se verifica no esquema da figura 6 (6).

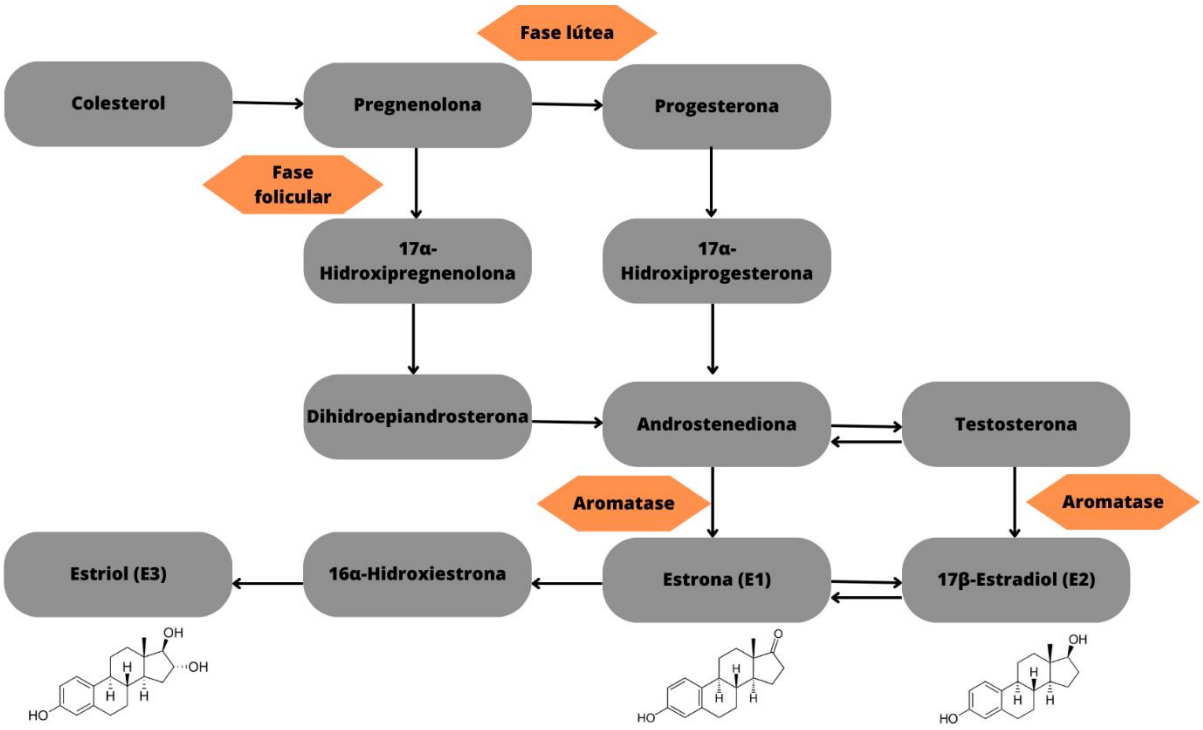


Figura 6: Mecanismo de biossíntese dos estrogénios e da testosterona, adaptado de (6)

O estradiol em circulação apresenta maior afinidade para a globulina SHBG (sex hormone-binding globulin), o qual se dissocia quando entra nas células e se liga ao seu recetor estrogénico (6). Os recetores estrogénicos são maioritariamente

nucleares e estão ligados às *heat shock proteins* (HSP), podendo ser classificados em recetores estrogénicos α e β (6, 59). Os recetores estrogénicos α estão distribuídos no sistema nervoso central, nos ovários, na mama, no fígado e no útero enquanto que os recetores estrogénicos β estão distribuídos no sistema nervoso central, nos vasos sanguíneos, nos ossos, no pulmão e no trato urogenital (59). Para além desta ligação, os estrogénios podem-se ligar a recetores transmembranares exercendo uma resposta direta (59). Quando o estradiol se liga ao recetor nuclear, este altera a sua conformação dissociando-se das HSP (6). Este complexo forma homodímeros que se ligam a nucleótidos específicos, regulando a sua transcrição, alterando a expressão de certos genes e a sua síntese proteica. (6).

Destaca-se para além do benefício dos estrogénios a nível vasomotor, a melhoria no perfil lipídico (aumento da HDL e diminuição da LDL), a melhoria da sensibilidade da insulina, a modulação do crescimento ósseo inibindo a reabsorção óssea, a estimulação da comunicação dos neurónios e a estimulação do sistema colinérgico (59). Esta abordagem terapêutica seria a mais indicada uma vez que na menopausa, os níveis de estrogénio estão diminuídos, mas se assim acontecesse, o estrogénio administrado poderia causar hiperplasia e cancro do endométrio uma vez que o estrogénio faz com que o endométrio esteja constantemente em fase proliferativa (61). Deste modo, esta terapêutica é utilizada como primeira linha em mulheres histeretomizadas (57).

Quanto aos progestagénios, o mais utilizado é a progesterona que é um precursor dos estrogénios, dos androgénios e dos esteróides (6). A progesterona é produzida nos ovários através da fase lútea, nos testículos e no córtex adrenal através do colesterol circulante (6). O seu mecanismo de ação é semelhante ao descrito anteriormente para os estrogénios (6). Ao entrar na célula, ligam-se a recetores de progesterona que estão distribuídos no citoplasma, ativando a transcrição genética (6). Existem dois tipos de recetores de progesterona, os de tipo A que estão relacionados com o efeito anti-estrogénico a nível do endométrio e os de tipo B que estão relacionados com o tecido mamário (6). Este tipo de hormona é utilizada para evitar os efeitos proliferativos dos estrogénios a nível do endométrio (57). Assim, mulheres que ainda contenham o útero é utilizado a associação de estrogénios com progestagénios (61). Deve-se ter precaução quando há suspeita ou histórico familiar de cancro da mama devido ao recetor de

progesterona de tipo B que, como descrito anteriormente, está associado ao tecido mamário, sendo responsável pelo aumento do risco de cancro da mama (59).

A terapêutica com androgénios está indicada em mulheres que apresentem deficiência desta hormona e quando associado a estrogénios permite o tratamento da hemorragia endometrial e o aumento da libido (6, 57, 59). A sua síntese está descrita na figura 6.

Utiliza-se também na THS a tibolona que é um esteróide sintético que regula seletivamente a ação estrogénica, progestagénica ou androgénica, consoante o tecido em que atue (59). Apresenta ação estrogénica no osso e tecido vaginal, ação progestagénica no endométrio e ação androgénica no cérebro e fígado (59). A tibolona é um pró-fármaco que após metabolização a nível intestinal e hepático converte-se em três metabolitos ativos, como se observa na figura 7, 3α e 3β-hidroxitibolona, com ação estrogénica, apresentando uma maior seletividade para os recetores estrogénicos de tipo α, e Δ4-tibolona com ação estrogénica e progestagénica, apresentando uma maior afinidade para os recetores progestagénicos do tipo B (63-65).

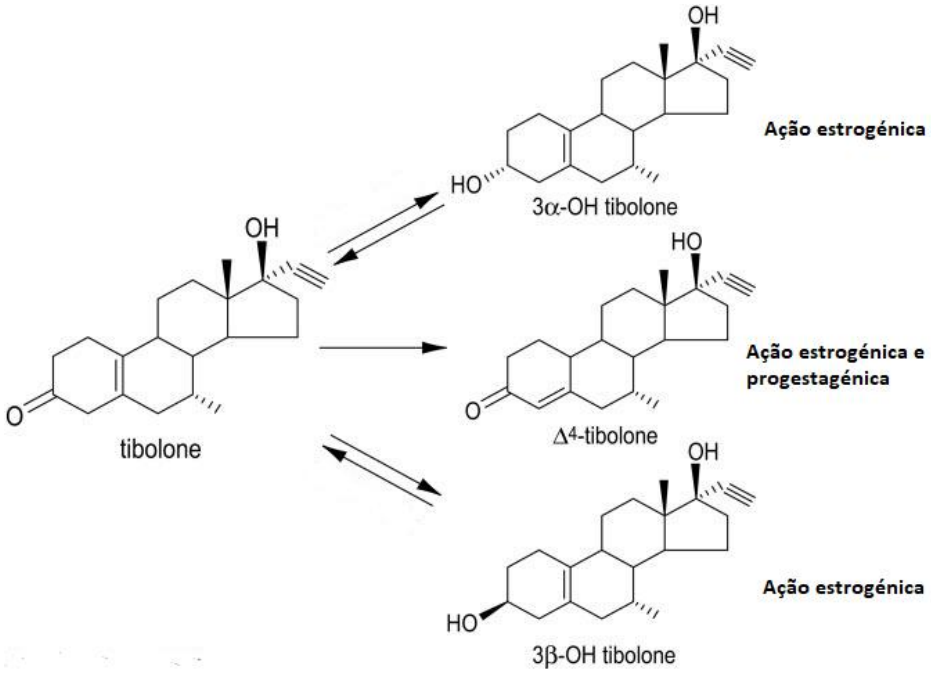


Figura 7: Metabolitos ativos da tibolona, adaptado de (63)

Quanto aos seus benefícios, apresenta melhoria nos sintomas vasomotores, permite um aumento da densidade mineral óssea e uma melhoria na disfunção sexual (59, 65). Apresenta como desvantagens um aumento do risco de cancro da

mama e de AVC em mulheres com mais de 60 anos (59).

Por último existe como THS, os *selective estrogen receptor modulators*, SERMs, que são agentes sintéticos não esteróides que se ligam aos recetores estrogénicos e exercem a sua ação agonista ou antagonista de acordo com o tecido em que atuam (59, 66). Encontram-se neste grupo, o tamoxifeno (1º geração), o raloxifeno (2º geração) e o bazedoxifeno (3ª geração) (59, 67). O tamoxifeno está indicado no tratamento do cancro da mama, sendo antagonista do receptor de estrogénio na mama (67). O bazedoxifeno e o raloxifeno estão indicados no tratamento e prevenção da osteoporose nas mulheres pós-menopáusicas, atuando como agonistas no osso e como antagonista nos tecidos mamários e uterinos (59, 68, 69).

Apesar de existirem diferentes tipos de tratamento para a menopausa, a THS acarreta alguns riscos para a saúde da mulher como coronariopatia, trombose venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, AVC, cancro da mama, cancro do endométrio e demência (57). Desta forma, este tipo de terapêutica é contra-indicada principalmente em mulheres que sofram tromboembolismo e doença oncológica hormono-dependente (57).

Para colmatar esta situação, foram desenvolvidos mais estudos que permitissem descobrir novos fármacos que, para além de controlarem os sintomas vasomotores, característicos da menopausa, conseguissem ser seguros para a mulher (62).

2.3. Estetrol

2.3.1. Breve introdução histórica

O estetrol (E4) é um estrogénio natural que foi descoberto e isolado das amostras de urina de grávidas no último trimestre, por Egon Diczfalusy e pela sua equipa, no instituto Karolinska, em Estocolmo, em 1965 (70, 71). Apesar de ter sido visto durante alguns anos como um estrogénio fraco e com fraco potencial terapêutico, em 2001 Coelingh Bennink *et al*. descreveram a atividade desta hormona e o seu potencial efeito terapêutico, através dos seus estudos pré-clínicos e clínicos de fase 1, sendo as caraterísticas farmacológicas e o mecanismo de ação descritos posteriormente em 2009, através da colaboração da Pantarhei

Bioscience, da Mithra Pharmaceuticals, e de vários grupos académicos (62).

Após vários ensaios clínicos, a farmacêutica Mithra desenvolveu a primeira combinação de estetrol e drospirenona, como contracetivo oral, sendo aprovada em 2021 pela *Food and Drug Administration* e atualmente comercializada em Portugal (72, 73).

Atualmente, o estetrol está a ser testado para outros efeitos terapêuticos como no tratamento do cancro da mama e da próstata e na terapêutica hormonal de substituição (74).

2.3.2. Estrutura química e biossíntese

Estruturalmente, o estetrol é semelhante aos estrogénios naturais, apresentando 4 hidroxilos na sua estrutura, designando-se deste modo como E_4, como podemos verificar pela figura 8 (70, 71).

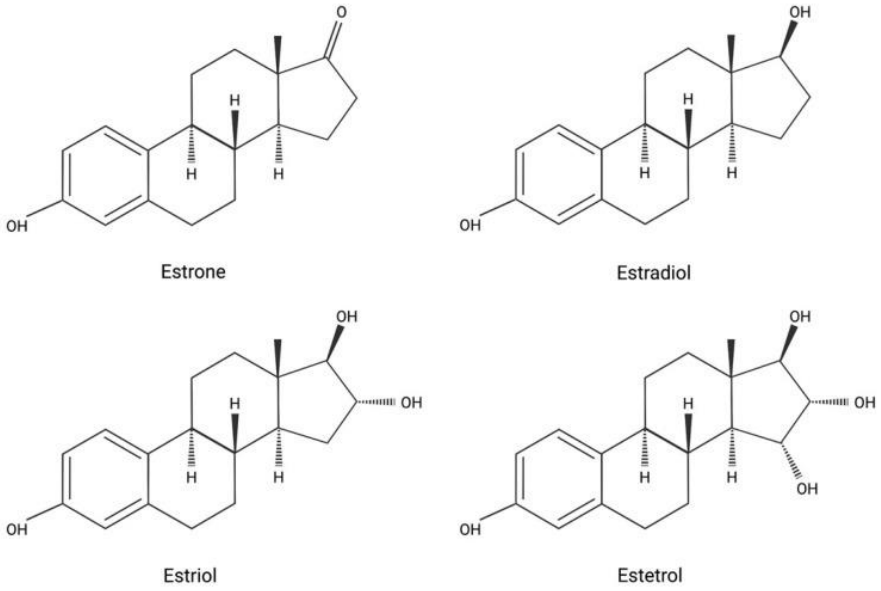


Figura 8: Estrutura química dos estrogénios naturais, retirado de (70)

Os hidroxilos presentes na posição 15 e 16 α, apresentam relevância clínica, uma vez que aumentam o tempo de semi-vida desta hormona para 28 horas comparando com os 20 minutos do estriol, e as 12 horas do estradiol micronizado (70).

Quanto à sua biossíntese, esta hormona é produzida exclusivamente pelo fígado fetal, durante a gravidez, através da enzima 15α-hidroxilase que adiciona um grupo

hidroxilo ao estriol (E3) convertendo-o em estetrol (E4) ou da combinação da 15α-hidroxilase e da 16α-hidroxilase que adicionam dois grupos hidroxilo ao estradiol (E2) convertendo-o em estetrol (E4) (70, 71, 74).

2.3.3. Mecanismo de ação

O estetrol, apesar de ter semelhanças estruturais com as outras hormonas estrogénicas naturais, apresenta um mecanismo de ação diferente (74). Demonstra uma baixa afinidade para os recetores estrogénicos e consequentemente uma menor eficácia estrogénica em relação ao estradiol, permitindo assim, uma redução dos efeitos secundários caraterísticos destas hormonas, nomeadamente, o risco de tromboembolismo (70, 74, 75). Para além disso, apresenta uma maior afinidade para os recetores estrogénicos do tipo alfa que para os recetores do tipo beta (70, 74).

Quanto ao seu mecanismo de ação, o estetrol ativa os recetores estrogénicos do tipo alfa nuclear e bloqueia os recetores estrogénicos do tipo alfa membranares (62, 74). Ativando os recetores estrogénicos do tipo alfa nuclear, o estetrol induz a transcrição genómica e consequentemente estimula a transcrição de genes do tecido uterino, a proliferação de células epiteliais e a proteção vascular (62, 74). Por outro lado, ao bloquear os recetores estrogénicos do tipo alfa membranares, inibe a produção de ácido nítrico pelas células endoteliais e a proliferação celular das mesmas (62, 74).

2.3.4. Farmacocinética

Apresenta uma rápida absorção oral e elevada biodisponibilidade oral (90%), atingindo a concentração máxima ao fim de meia hora, sendo também rapidamente distribuído (62, 70, 71, 74). A nível do tempo de semi-vida, como descrito anteriormente, apresenta um tempo de 24 a 32 horas (62, 71). Não apresenta ligação à globulina SHBG (sex hormone-binding globulin) (70).

Quanto ao seu metabolismo é essencialmente hepático, por glucoronidação, originando conjugados sob a forma de sulfato ou glucoronoconjugados inativos, ao contrário das restantes hormonas naturais, cuja metabolização origina metabolitos hidroxilados ativos que poderão interagir com o DNA e consequentemente danificar

o DNA (62, 70, 74). Estes metabolitos são posteriormente eliminados maioritariamente pela urina (62). Devido à reduzida interação com o citocromo P450, existe uma reduzida interação com medicamentos, comparativamente com o etinilestradiol e com o estradiol (62, 70, 71, 74).

2.3.5. O efeito do estetrol na menopausa

O estetrol apresenta diferentes efeitos consoante o tipo de tecido em que atue, sendo agonista dos recetores estrogénicos presentes nos ossos, na vagina, no endométrio e miométrio e no cérebro e sendo antagonista dos recetores estrogénicos presentes no tecido mamário (70). Como principais efeitos destacam-se a manutenção do tecido uterovaginal, o alívio dos sintomas vasomotores, a prevenção da desmineralização óssea, o aumento da densidade óssea, o efeito cardioprotetor e a inibição da proliferação das células epiteliais da mama (70, 71).

De acordo com Gaspard *et al*. foi realizado um estudo multicêntrico randomizado e duplamente cego, entre maio de 2016 a janeiro de 2018, em 257 mulheres pós-menopáusicas histeretomizadas e não histeretomizadas, com idades compreendidas entre os 40 e os 65 anos, e que apresentavam sintomas vasomotores moderados a severos (76). De forma a selecionar a dose mínima efetiva de estetrol, as mulheres em estudos foram distribuídas randomizadamente em cinco grupos de tratamento com a dose de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg ou 15 mg de estetrol e placebo (76). O tratamento era efetuado em cápsulas duplamente encapsuladas e eram administradas uma vez ao dia durante 12 semanas consecutivas (76). Todas as mulheres não histeretomizadas receberam 10 mg de didrogesterona, uma vez ao dia durante 14 dias após o tratamento com estetrol/placebo, a fim de garantir a proteção endometrial (76). Os resultados foram analisados à 4ª semana e à 12ª semana (76). Verificou-se neste estudo que a espessura endometrial aumentou em todos os grupos que receberam estetrol, sendo esta diferença dependente da dose administrada (76). Observou-se um aumento de 1,4 mm (2,5 mg de estetrol) a 3,7 mm (15 mg de estetrol) de espessura do endométrio na 4ª semana, que se manteve até à 12ª semana, exceto na dose 15 mg que aumentou 5,4 mm em relação à espessura média do entométrio das mulheres na fase inicial do estudo (71, 76). Apesar deste aumento, não se verificou hiperplasia endometrial nas mulheres em estudo (71, 76). A nível vaginal, o estetrol

permitiu a diminuição dos sinais de atrofia vaginal (71, 76).

Quanto ao alívio dos sintomas vasomotores, este mesmo estudo demonstrou que a redução da frequência e da severidade dos sintomas vasomotores foi dependente da dose, como se pode observar na figura 9 e 10, sendo a dose de 15 mg a mais efetiva (76). Quanto à frequência dos sintomas vasomotores, verificou-se uma diminuição de 82% na dose de 15 mg de estetrol e quanto à sua severidade, uma redução de 44% na mesma dose, como se pode observar na figura 9 e 10 (75).

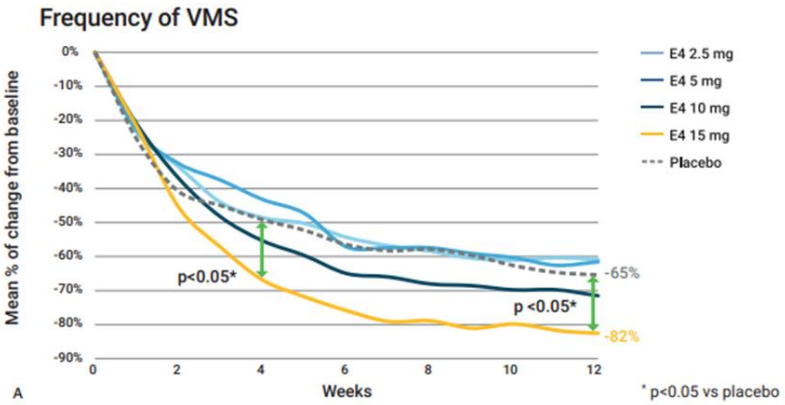


Figura 9: A frequência dos sintomas vasomotores nas diferentes doses de estetrol e placebo, retirado de (76)

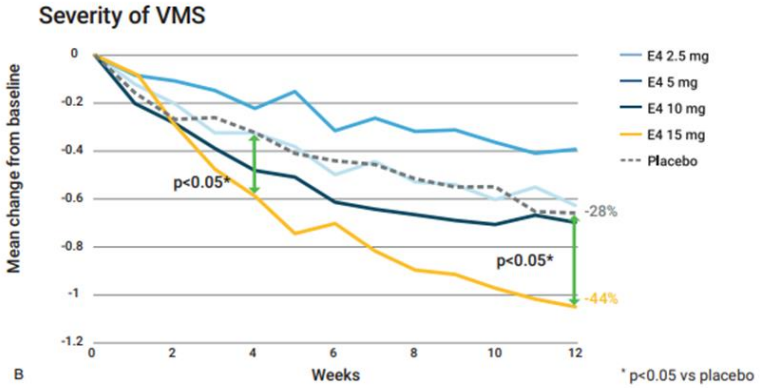


Figura 10: A severidade dos sintomas vasomotores nas diferentes doses de estetrol e placebo, retirado de (76)

Atualmente está a ser desenvolvido um medicamento à base de estetrol para o tratamento dos sintomas vasomotores em mulheres pós-menopáusicas (77). Este medicamento encontra-se na fase 3 dos ensaios clínicos e tem demonstrado resultados promissores quanto à eficácia e segurança no tratamento da menopausa (77).

Relativamente ao efeito benéfico do estetrol na remodulação óssea, Douxfils *et al.* realizou um estudo multicêntrico, randomizado e duplamente cego de fase 2 com 180 mulheres de idades pós-menopáusicas histeretomizadas e não histeretomizadas, compreendidas entre 43–64 anos, as quais recebiam estetrol na dose de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg ou placebo uma vez por dia durante 12 dias (71, 78). Neste mesmo estudo analisou-se os marcadores bioquímicos de remodelação óssea tais como a osteocalcina, marcador de formação óssea, e carboxiterminal (CTX), telopéptido do colagénio tipo I, marcador de reabsorção óssea (71, 78). Verificou-se que, ao fim de 12 semanas, nos grupos que receberam estetrol 5, 10 e 15 mg, os níveis médios séricos de osteocalcina não aumentaram significativamente a partir do momento inicial do estudo, mas esta diferença foi significativa em relação ao placebo (71, 78). Verificou-se por outro lado, uma diminuição significativa dos níveis médios séricos do marcador CTX na dose de estetrol de 5, 10 e 15 mg em relação ao momento inicial do estudo, média de -73 ng/L, -127 ng/L e -131 ng/L, respetivamente (71, 78). Esta diminuição também foi significativa em relação ao placebo (71, 78). Assim, verifica-se o potencial papel do estetrol no tratamento da osteoporose (71, 78)

Quanto ao efeito cardioprotetor, só existem até à data resultados de estudos pre-clínicos, sendo uma área que carece maior estudo (71). Verificou-se *in vitro* que o estetrol induzia uma rápida libertação de óxido nítrico e estimulava a expressão da óxido nítrico sintase em células endoteliais da veia umbilical humana (71). O óxido nítrico, produzido pelo endotélio, é responsável pela vasodilatação dos vasos sanguíneos e consequentemente origina uma diminuição da pressão arterial (71) Comparando com o estradiol, o estetrol apresenta menos eficácia nesta indução (71).

Por fim, tem sido avaliado em ensaios pré-clínicos, o efeito do estetrol a nível da proliferação das células epiteliais mamárias e a nível do crescimento do cancro da mama (71). A nível da proliferação celular, verificou-se um menor crescimento das células epiteliais mamárias em tratamentos com estetrol do que com o estradiol (71). O mesmo se verificou no crescimento de células cancerígenas mamárias, em que o estetrol apresentou uma menor potência no desenvolvimento deste tipo de células em relação ao estradiol (71).

2.4. Conclusão

A terapêutica hormonal de substituição vem controlar as alterações que uma mulher na menopausa apresenta e que muitas vezes modificam a sua qualidade de vida, tais como os sintomas vasomotores, alterações cognitivas, alterações de humor, entre outros (57). Como tal, existem uma variedade de fármacos que apresentam uma grande eficácia na menopausa mas que apresentam alguns efeitos secundários e contra-indicações que faz com que deixem de ser usados por algumas mulheres, tais como o risco de trombose venosa profunda, o risco de tromboembolismo pulmonar e o risco de desenvolvimento de cancro da mama e do endométrio (57). Surge então a necessidade de desenvolver novos fármacos que sejam cada vez mais eficazes no controlo da sintomatologia da mulher menopáusica e que acima de tudo sejam seguros.

O estetrol apesar de pertencer ao grupo dos estrogénios naturais, apresenta um perfil farmacodinâmico e farmacocinético distinto dos restantes estrogénios. Devido a estas diferenças, tem apresentado vantagens clínicas uma vez que para além de tratar os sintomas vasomotores da mulher menopáusica, apresenta baixa estimulação mamária e baixo impacto carcinogénico tornando seguro o seu uso (74).

Apesar de o estetrol demonstrar resultados promissores, é necessário analisar o seu efeito a longo prazo, o que carece de mais estudos clínicos de longa duração e com uma maior população (74).

Conclusão global

Nesta fase final saliento a importância que o estágio teve na consolidação dos meus conhecimentos técnico-científicos adquiridos ao longo dos 5 anos de mestrado integrado. Através deste estágio consegui observar a realidade farmacêutica numa farmácia comunitária tanto a nível de gestão e organização da farmácia em si como do atendimento e aconselhamento aos utentes. Através das atividades desenvolvidas consegui aprofundar aconselhamentos e técnicas essenciais para a atividade da farmácia comunitária. A realização dos temas de desenvolvimento permitiram enriquecer os meus conhecimentos científicos e acima de tudo demonstrar a importância da contínua formação científica, uma vez que a área farmacêutica apresenta uma constante mudança técnico-científica.

Destaco essencialmente o papel fulcral que o farmacêutico apresenta nesta área. O farmacêutico apresenta uma ligação forte com a população sendo a maior parte das vezes o primeiro profissional de saúde a ser procurado. Assim, é de extrema importância o contínuo profissionalismo e atualização científica do farmacêutico de forma a responder às necessidades do utente.

Nesta nova etapa da minha vida pretendo continuar a contribuir profissionalmente para esta área farmacêutica sempre com o dever de responsabilidade e o dever de garantir a saúde e bem-estar da comunidade.

Bibliografia

1. Davis SS, Eccles R. Nasal congestion: mechanisms, measurement and medications. Core information for the clinician. Clin Otolaryngol Allied Sci. 2004;29(6):659-66.

2. Naclerio RM, Bachert C, Baraniuk JN. Pathophysiology of nasal congestion. Int J Gen Med. 2010;3:47-57. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2866558/pdf/ijgm-3-047.pdf

3. Yvette C. Terrie B, RPh. A Guide to the Proper Use of Nonprescription Decongestant Products 2018. [Online] Disponível em: https://www.pharmacytimes.com/view/a-guide-to-the-proper-use-of-nonprescription-decongestant-products (acedido a 22 de março de 2023).

4. Ordem dos Farmacêuticos. Que precauções aconselhar para o uso correto dos descongestionantes nasais? 2022 [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/artigos/que-precaucoes-aconselhar-para-o-uso-correto-dos-descongestionantes-nasais/ (acedido a 22 de março de 2023).

5. Ramey JT, Bailen E, Lockey RF. Rhinitis medicamentosa. J Investig Allergol Clin Immunol. 2006;16(3):148-55. [Online] Disponível em: https://www.jiaci.org/issues/vol16issue03/1.pdf

6. Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology, Thirteenth Edition; 2014.

7. Cedime. Fluxograma de Intervenção Farmacêutica na Rinorreia e Congestão Nasal em contexto COVID-19. 2020. [Online] Disponível em: https://www.escolasaudegestao.pt/site/PrepararoInverno/Conteudos/IndicacaoRinorreiaCongestaoNasal_COVID19.pdf (acedido a 22 de março de 2023).

8. Nunes J, Simón A. Corticosteroides Intranasais. E-publicação CIM. 2017. [Online] Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_corticosteroides_intranasais_com_imagem_copia_213976037359b810bada2eb.pdf (acedido a 22 de março de 2023).

9. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Vaginitis in Nonpregnant Patients: ACOG Practice Bulletin, Number 215. Obstet Gynecol. 2020;135(1):e1-e17.

10. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Revisão dos Consensos em Infecções

Vulvovaginais. 2012. [Online] Disponível em: https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/07/spg-revisao-dos-consensos-em-infeccoes-vulvovaginais-2012.pdf (acedido a 21 de fevereiro de 2023).

11. CDC. Vulvovaginal Itching, Burning, Irritation, Odor or Discharge 2021 [Online] Disponível em: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/vaginal-discharge.htm (acedido a 22 de fevereiro de 2023).

12. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258-72.

13. Osorio MJA. Protocolos en la farmacia - Candidiasis vulvovaginal. El farmacéutico. 2019. [Online] Disponível em: https://www.elfarmaceutico.es/uploads/s1/21/37/13-ef573-protocolos-candidiasis.pdf (acedido a 21 de fevereiro de 2023).

14. CDC. Bacterial Vaginosis 2021 [Online] Disponível em: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/bv.htm (acedido a 22 de fevereiro de 2023).

15. CDC. Vulvovaginal Candidiasis. 2021. [Online] Disponível em: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/candidiasis.htm (acedido a 22 de fevereiro de 2023).

16. CDC. Trichomoniasis 2021 [Online] Disponível em: https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/trichomoniasis.htm (acedido a 22 de fevereiro de 2023).

17. CIM. Candidíase vulvovaginal - Manifestações e tratamento 2020 [Online] Disponível:https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/cim_e_publicacoes_candidiase_vulvovaginal_final_11673414455fb7f4bc905c1.pdf (acedido a 17 de março de 2023)

18. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa. 2019. [Online] Disponível em: https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2020/02/e_COR_relatorio.pdf (acedido a 18 de abril de 2023)

19. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, *et al*. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical

practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021;42(34):3227-337.

20. DGS. Norma nº 005/2013 atualizada a 21/01/2015: Avaliação do Risco Cardiovascular SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation), (2015). [Online] Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2019/09/avaliacao-do-risco-cardiovascular-score-systematic-coronary-risk-evaluation.pdf

21. Cedime. Ficha de Serviço - Avaliação do Risco Cardiovascular 2022 [Online] Disponível em: https://www.anfonline.pt/srv-saude/conteudos/ARC/Documents/20230329_FT_RiscoCV.pdf.

22. Infomed. RCM Forxiga 10 mg comprimido revestido por película. [Online] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido a 19 de junho de 2023)

23. McGovern AP, Hogg M, Shields BM, Sattar NA, Holman RR, Pearson ER, *et al*. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. BMJ Open Diabetes Res Care. 2020;8(1). [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7252998/pdf/bmjdrc-2020-001238.pdf

24. Duarte R, Nunes J, Melo P, Raposo J, Carvalho D. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD. Revista Portuguesa de Diabetes. 2018;13:154-80.

25. Yokoyama H, Nagao A, Watanabe S, Honjo J. Incidence and risk of vaginal candidiasis associated with sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in real-world practice for women with type 2 diabetes. J Diabetes Investig. 2019;10(2):439-45. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6400166/pdf/JDI-10-439.pdf

26. Stamatelou K, Goldfarb DS. Epidemiology of Kidney Stones. Healthcare (Basel). 2023;11(3). [Online] Disponível em: https://www.mdpi.com/2227-9032/11/3/424

27. Patti L, Leslie SW. Acute Renal Colic. StatPearls. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431091/ (acedido a 21 de junho de 2023).

28. Neves T, Monteiro P, Canhoto A, *et al*. . A terapêutica médica expulsiva na

litíase do alto aparelho urinário Acta Urológica. 2010;4:43-8. [Online] Disponível em: https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2018/10/terapeutica-medica.pdf

29. Koski RR, Zufall WH. Efficacy and Safety of Alpha-Blockers for Kidney Stones in Adults. J Pharm Technol. 2018;34(2):54-61. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5998442/pdf/10.1177_8755122517750398.pdf

30. Lipkin M, Shah O. The use of alpha-blockers for the treatment of nephrolithiasis. Rev Urol. 2006;8 Suppl 4(Suppl 4):S35-42. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1765041/pdf/RIU008004_0S35.pdf

31. Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. Diabetes Therapy. 2021;12(1):143-57. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843845/pdf/13300_2020_Article_981.pdf

32. Naseralallah L, Aboujabal B. Profile of tirzepatide in the management of type 2 diabetes mellitus: design, development, and place in therapy. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2023:1-12.

33. Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. Molecules. 2022;27(13). [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9268041/pdf/molecules-27-04315.pdf

34. Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care. 2013;37(Supplement_1):S81-S90. [Online] Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus

35. Diabetologia SPd. Diabetes: Factos e números - Os anos de 2016, 2017 e 2018 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa; 2019. [Online] Disponível em: https://www.spd.pt/images/uploads/20210304-200808/DF&N-2019_Final.pdf

36. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):98-107.

37. International Diabetes Federation. Type 2 diabetes 2023. [Online] Disponível em: https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html. (acedido a 24 de

março de 2023)
38. DGS. Norma número 002/2011: Diagnóstico e Classificação da Diabetes *Mellitus*, (2011). [Online] Disponível em: https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf
39. International Diabetes Federation. Diabetes around the world in 2021-2022 [Online] Disponível em: https://diabetesatlas.org/ (acedido a 24 de março de 2023).
40. Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. Exp Mol Med. 2016;48(3):e219. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892884/pdf/emm20166a.pdf
41. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition McGraw-Hill Education; 2018.
42. Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes care. 2021;45(Supplement_1):S125-S43. [Online] Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S125/138908/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment
43. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. Pharmacol Res. 2021;171:105782. [Online] Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661821003662?via%3Dihub
44. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986;29(1):46-52. [Online] Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/bf02427280
45. Alves M, Neves C, Medina J. Incretinas e Tratamento da Diabetes. Revista Portuguesa de Diabetes. 2007;2:22-5. [Online] Disponível em: http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-2-n%C2%BA-4-Dezembro-2007-Artigo-Revis%C3%A3o-p%C3%A1g-22-25.pdf
46. Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Pharmacology & Therapeutics. 2009;124(1):113-38.
47. Usui R, Yabe D, Seino Y. Twincretin as a potential therapeutic for the management of type 2 diabetes with obesity. J Diabetes Investig. 2019;10(4):902-5. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626965/

48. Carvalho D, Nunes J, Raposo J, Medina J, Castro J, Carrilho F. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. Revista Portuguesa de Diabetes. 2016;11:154-66. [Online] Disponível em: http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-11-n%C2%BA-4-Dezembro-2016-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-154-166.pdf

49. Cornell S. A review of GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A focus on the mechanism of action of once-weekly agents. J Clin Pharm Ther. 2020;45 Suppl 1(Suppl 1):17-27. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7540167/pdf/JCPT-45-17.pdf

50. Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work. Endocr Connect. 2021;10(7):R200-r12. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346189/

51. Infomed. RCM Mounjaro 10 mg/0.5 ml solução injetável em caneta pré-cheia. [Online] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido a 7 de março de 2023)

52. Frías JP, Fernández Landó L, Brown K. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Type 2 Diabetes. Reply. N Engl J Med. 2022;386(7):e17. [Online] Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107519?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

53. Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, et al. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(2):388-96 [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823251/

54. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-16. [Online] Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206038?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

55. EMA. Mounjaro (tirzepatide). An overview of Mounjaro and why it is authorised in the EU. Amsterdam 2022. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro (acedido a 5 março 2023).

56. Lilly. Once weekly mounjaro (tirzepatide) injection 2023. [Online] Disponível em: https://www.mounjaro.com/. [Acedido a 12 abril 2023]
57. Cavadas L, Nunes A, Pinheiro M, Silva P. Abordagem da menopausa nos cuidados de saúde primários. Acta Médica Portuguesa. 2010;23:227-36.
58. Burger HG. Physiology and endocrinology of the menopause. Medicine. 2006;34(1):27-30.
59. Sociedade Portuguesa de Ginecologia. Consenso Nacional sobre Menopausa 2021. [Online] Disponível em: https://spginecologia.pt/wp-content/uploads/2021/10/Consenso-Nacional-Menopausa-2021.pdf
60. Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. Physiology: Elsevier Science Health Science Division; 2007.
61. CIM. Terapêutica hormonal de substituição na menopausa. 2022 [Online] Disponível em: https://ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2022/www/cim/boletim_abrjun_2022_final.pdf
62. Gérard C, Arnal J-F, Jost M, Douxfils J, Lenfant F, Fontaine C, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. Expert Review of Clinical Pharmacology. 2022;15(2):121-37. [Online] Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/17512433.2022.2054413?needAccess=true&role=button
63. Verheul H, Timmer C, Iersel M, Delbressine L, Kloosterboer H. Pharmacokinetic Parameters of Tibolone and Metabolites in Plasma, Urine, Feces, and Bile from Ovariectomized Cynomolgus Monkeys after a Single Dose or Multiple Doses of Tibolone. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 2007;35:1112-8.
64. Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. Maturitas. 2004;48 Suppl 1:S30-40.
65. Infomed. RCM Livial 2,5 mg comprimidos. [Online] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido a 2 de junho de 2023).
66. Cosman F, Lindsay R. CHAPTER 59 - Selective Estrogen Receptor Modulators. In: Lobo RA, editor. Treatment of the Postmenopausal Woman (Third Edition). St. Louis: Academic Press; 2007. p. 837-45.
67. An K-C. Selective Estrogen Receptor Modulators. Asian Spine J.

2016;10(4):787-91. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4995266/pdf/asj-10-787.pdf

68. Infomed. RCM Evista 60 mg comprimido revestido. [Online] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido a 2 de junho de 2023).

69. Infomed. RCM Conbriza 20 mg omprimido revestido por película. [Online] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido a 2 de junho de 2023).

70. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. J Clin Med. 2021;10(23). [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8658652/pdf/jcm-10-05625.pdf

71. Gérard C, Foidart J-M. Estetrol: From Preclinical to Clinical Pharmacology and Advances in the Understanding of the Molecular Mechanism of Action. Drugs in R&D. 2023. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10293541/pdf/40268_2023_Article_419.pdf

72. American Chemical Society. Molecule of the week: Estetrol. 2022 [Online] Disponível em: https://www.acs.org/molecule-of-the-week/archive/e/estetrol.html (acedido a 02 de junho de 2023)

73. Infomed. RCM Drovelis 3 mg + 14.2 mg omprimido revestido por película. [Online] Disponível em: https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/ (acedido a 2 de junho de 2023).

74. Carvalho M, Costa A, Rebelo C, *et al*. Eficácia e segurança clínica do Estetrol: evidências terapêuticas de um estrogénio inovador. Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa. 2021;15:161-9. [Online] Disponível em: http://www.fspog.com/fotos/editor2/12_aogp-d-21-00027.pdf

75. Lee A, Syed YY. Estetrol/Drospirenone: A Review in Oral Contraception. Drugs. 2022;82(10):1117-25. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9363382/pdf/40265_2022_Article_1738.pdf

76. Gaspard U, Taziaux M, Mawet M, *et al*. A multicenter, randomized study to select the minimum effective dose of estetrol (E4) in postmenopausal women (E4Relief): part 1. Vasomotor symptoms and overall safety. Menopause. 2020;27(8):848-57. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7386865/pdf/menop-27-848.pdf

77. Mithra. Mithra announces promising topline safety results from Donesta® Phase 3 Study in North America 2023. [Online] Disponível em: https://www.mithra.com/en/mithra-announces-promising-topline-safety-results-from-donesta-phase-3-study-in-north-america/ (acedido a 10 de junho de 2023)
78. Douxfils J, Gaspard U, Taziaux M, Jost M, Bouvy C, Lobo RA, et al. Impact of estetrol (E4) on hemostasis, metabolism and bone turnover in postmenopausal women. Climacteric. 2023;26(1):55-63. [Online] Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/13697137.2022.2139599?needAccess=true&role=button

Anexos

Anexo 1: Avaliação do Risco Cardiovascular

AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Nome: **Género:**

Idade:

1) Tipo de alimentação:
   - ☐ Equilibrada
   - ☐ Não Equilibrada

2) Ingestão de bebidas alcoólicas:
   - ☐ Sim. Nº de copos por dia __
   - ☐ Não

3) Atividade Física:
   - ☐ Sim. Quantas horas por semana ___
   - ☐ Não

4) Fumador
   - ☐ Sim. Nº cigarros por dia ___
   - ☐ Não

Patologias associadas:
_____

Histórico familiar de doenças cardiovasculares:
_____

Resultados dos parâmetros fisiológicos e bioquímicos:

Peso:_____Kg **Altura:**_____m **IMC:**_____Kg/m^2

Perímetro Abdominal:_____cm

Pressão arterial sistólica:_____mmHg **Pulsação:**____bpm

Pressão arterial diastólica:_____mmHg

Colesterol total:_____mg/dL Conversão colesterol total: mmol/L=38,67mg/dL
LDL:_____mg/dL **HDL:**_____mg/dL
Triglicerídeos:_____mg/dL

Glicémia:____mg/dL

Risco absoluto (score):_____
Observações:_____

_____

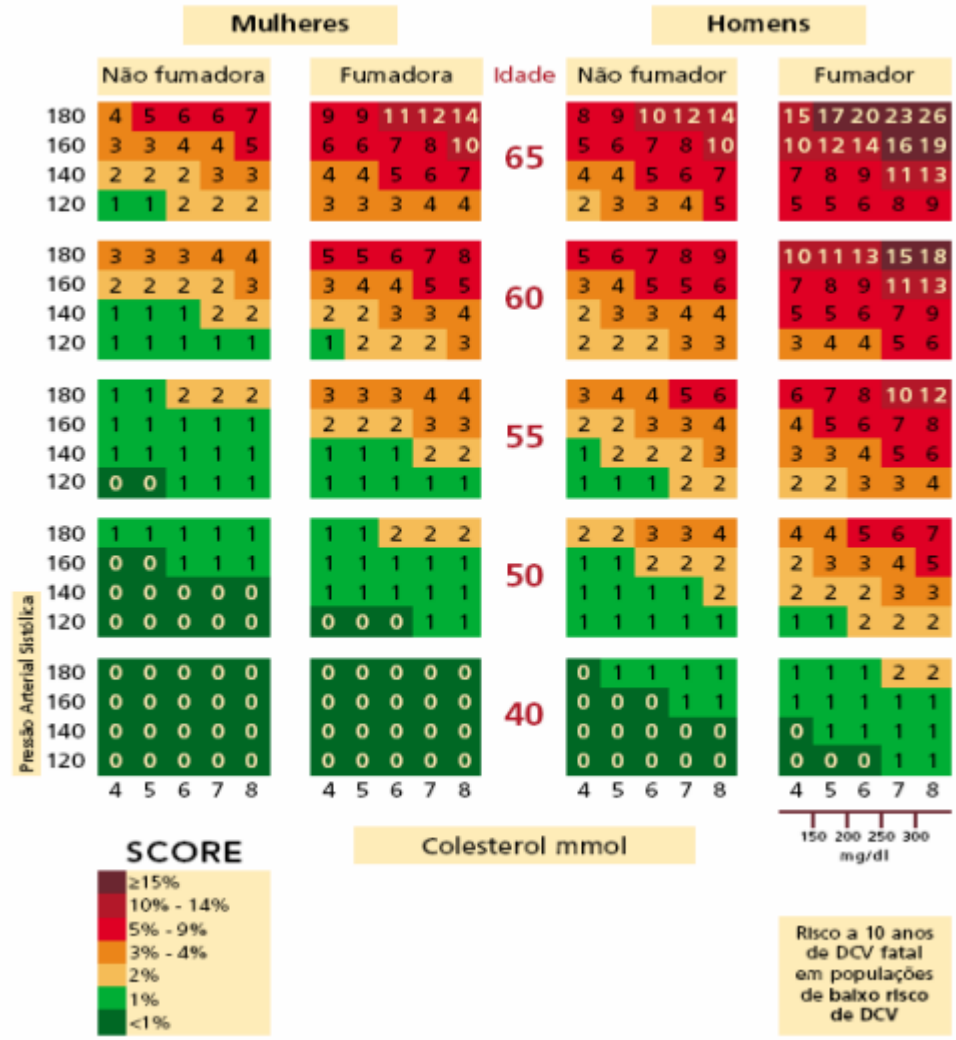


Figura 1: Tabela Risco Absoluto – SCORE, de acordo com Sociedade Portuguesa de Cardiologia e com as "Recomendações da ESC/EAS para a abordagem clínica das dislipidemias", 2011

Anexo 2: Formação interna à equipa da Farmácia Leite: Tirzepatida – Futuro dos agonistas dos recetores incretínicos

Tirzepatida

Futuro dos agonistas dos recetores incretínicos

Formação Interna - Farmácia Leite

Paula Cristina de Pinho Cravo Costa e Silva

Índice

Diabetes mellitus
Caraterização e prevalência

Regulação Glicemia

Fármacos antidiabéticos não insulínicos

Incretinas

Agonistas dos recetores GLP-1

Tirzepatida

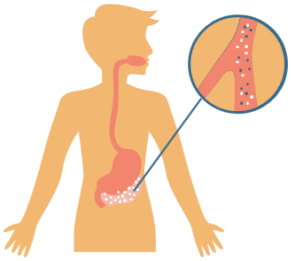
Conclusão

2

Diabetes *mellitus* (1-7)

Definição

Doença metabólica crónica caraterizada por hiperglicemia resultante de:
→deficiência secreção insulina;
→resistência da insulina;
→ou ambos.



Classificação

Diabetes tipo 1
Diabetes tipo 2
Diabetes Gestacional
Outros tipos específicos diabetes

Sintomas

Poliúria
Polidipsia
Xerostomia
Fome constante
Cansaço
Comichão no corpo (++orgãos genitais)
Visão turva

3

10ª edição do International Diabetes Federation, "Diabetes Atlas 2021" (8,9)

→Existem aproximadamente 537 milhões de adultos com diabetes;

→Prevê-se que em 2030 → 643 milhões de adultos e em 2045 para 783 milhões de adultos;

→Mundialmente já morreram 6,7 milhões de pessoas com diabetes.

4

Homeostasia Glucose (10)

Glucagon

→ Hormona catabólica
→ Estimula a glicogenólise e a gliconeogénese
→ **Aumento da glicemia**

Insulina

→ Hormona anabólica
→ Promove a glicogénese
→ Inibe a glicogenólise e a gliconeogénese
→ **Diminuição da glicemia**

Outras Hormonas

→ **Adrenalina:**
- Liga-se aos recetores α_2 adrenérgicos e impede a secreção da insulina, pelas células β pancreáticas ;
- Ativa os recetores β_2 adrenérgicos, presentes nas células α pancreáticas, e estimula a secreção glucagon.

→ **Somatostatina:**
- Produzida pelas células δ pancreáticas
- Inibe a libertação de glucagon e insulina

5

Secreção da Insulina (1)

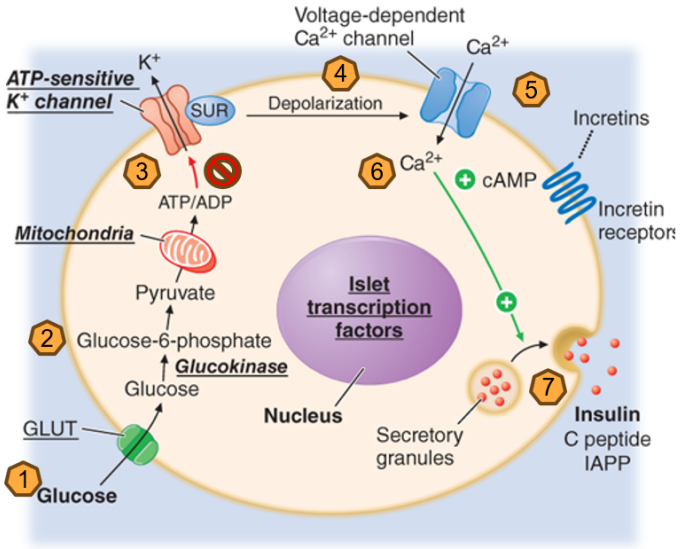


Figura 1: Mecanismo de secreção da insulina, retirada de (11)

Numa situação de hiperglicemia:

1 - A glucose é captada pelo transportador GLUT2 da célula β-pancreática.

2 - A glucose é metabolizada, pela via glicolítica, em adenosina trifosfato (ATP).

3 - O aumento de ATP encerra os canais de potássio dependentes de ATP.

4 - Despolarização da célula.

5 - Ativação dos canais de cálcio dependente da voltagem

6 – Aumento de cálcio intracelular

7- Exocitose de vesículas com insulina

6

Fármacos antidiabéticos não insulínicos (1, 2, 12)

Secretogogos da insulina

Sulfonilureias

Inibidores da Dipeptidil-peptidase IV

Agonistas dos recetores GLP1

Sensibilizadores da insulina

Biguanidas

Tiazolidinedionas

Outros

Inibidores da glucosidase intestinal α

Inibidores SGLT2

7

Secretogogos da insulina – Sulfonilureias (1, 12, 13)

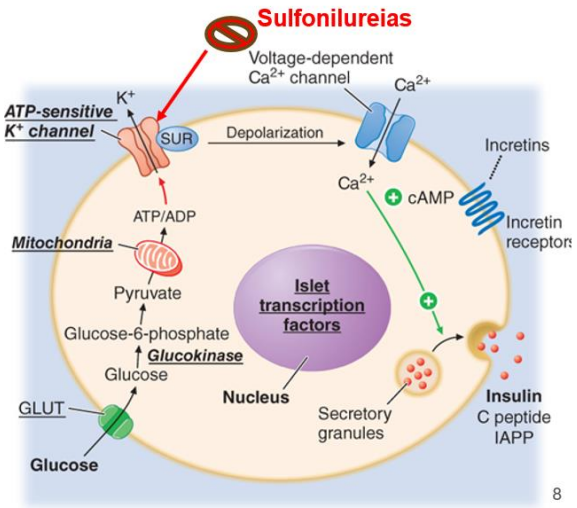
Mecanismo de ação: Inibição dos canais de K dependentes ATP

Fármacos: Glibenclamida, Glipizida, Gliclazida e Glimepirida

Farmacocinética: Boa absorção oral, ligam-se 90% às proteínas plasmáticas, metabolizados hepaticamente e eliminados via renal.

Reação adversa: Hipoglicemia e aumento de peso

Precaução: Doença cardiovascular e idoso



8

Figura 2: Mecanismo de ação das sulfonilureias, retirada de (11)

Secretogogos da insulina – Inibidores da DPP-IV (1, 12)

Mecanismo de ação: Inibição da enzima DPP-IV

Fármacos: Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Alogliptina e Linagliptina.

Farmacocinética: Boa disponibilidade oral (>80%), não apresentam risco de hipoglicemia.

Reação adversa: perturbações gastrointestinais, nasofaringites, reações de hipersensibilidade (raro).

Vantagens: Não altera peso.

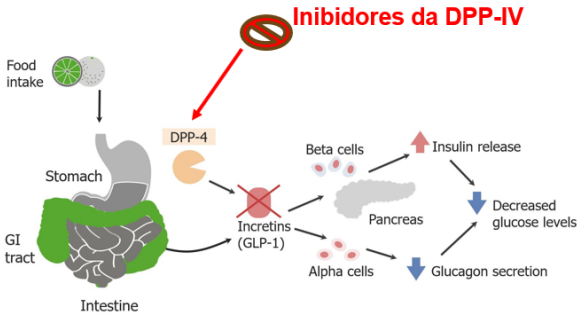


Figura 3: Mecanismo de ação dos inibidores DPP-4, retirada de (14)

9

Sensibilizadores da insulina – Biguanida (1, 12, 13, 15)

Mecanismo de ação: Inibição da gluconeogénese hepática (não totalmente conhecido)

Fármacos: Metformina

Farmacocinética: Tempo de semivida de 1,5-3 h e é eliminada via renal sem ser metabolizada.

Reação adversa: distúrbios gastrointestinais, perda moderada de peso, reduzida incidência de situações de acidose láctica e potencial défice de vitamina B12.

Vantagens: Não apresenta risco de hipoglicemia e apresenta benefício na doença cardiovascular e aterosclerótica.

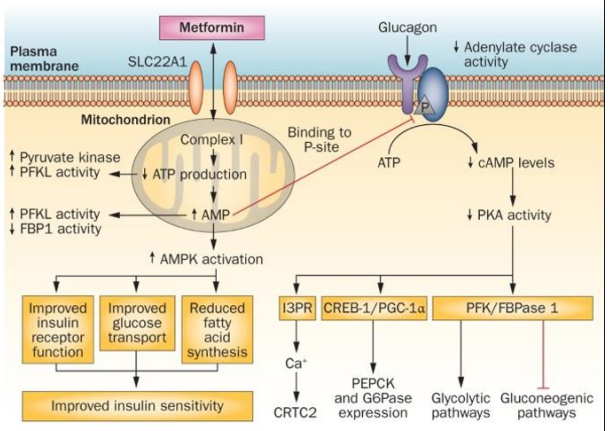


Figura 4: Mecanismo de ação da metformina, retirada de (16)

10

Sensibilizadores da insulina – Tiazolidinedionas (1, 12, 13)

Mecanismo de ação: Agonismo dos recetores nucleares PPARY (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma) → induzem a transcrição de genes envolvidos no metabolismo da glicose e dos lípidos

Fármacos: Pioglitazona

Farmacocinética: Início de ação lento e tempo de semi-vida de 7 h

Reação adversa: Aumento de peso, retenção hídrica e edema

Precauções: Insuficiência cardíaca congestiva e mulheres com risco de fraturas.

Vantagens: Não apresenta risco de hipoglicemia.

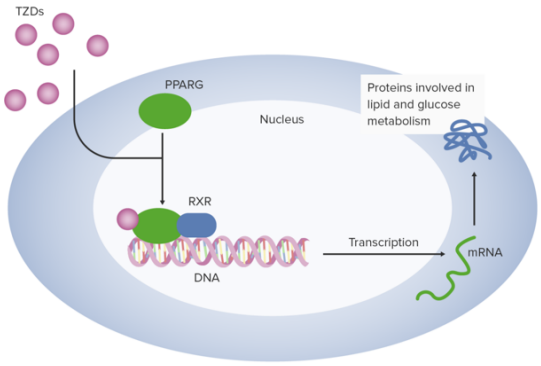


Figura 5: Mecanismo de ação das tiazolidinedionas, retirada de (14)

11

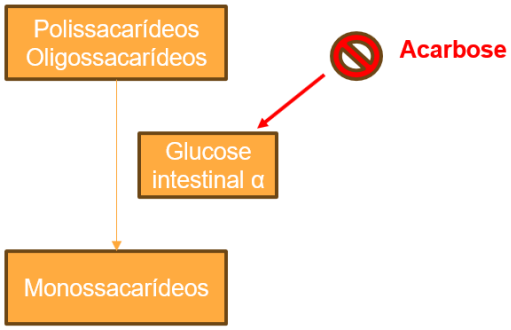
Inibidores da Glucose Intestinal α (1, 15)

Mecanismo de ação: Inibição da glucose intestinal α

Fármacos: Acarbose

Reação adversa: Distúrbios gastrointestinais

Contra-indicações: Desordens intestinais (colite ulcerosa ou doença de Crohn)



12

Inibidores da SGLT2 (1, 12, 13, 15)

Mecanismo de ação: Bloqueio dos co-transportadores de sódio e potássio, no túbulo renal proximal.

Fármacos: Dapagliflozina, Empagliflozina, Canagliflozina e Ertuglifozina.

Farmacocinética: Boa disponibilidade oral, duração de ação longa e marcada metabolização hepática.

Reação adversa: Infeções fúngicas genitais e do trato urinário, hipotensão e perda de peso.

Precauções: Idosos

Vantagens: Não apresentam risco de hipoglicemia e apresentam benefícios cardiovasculares.

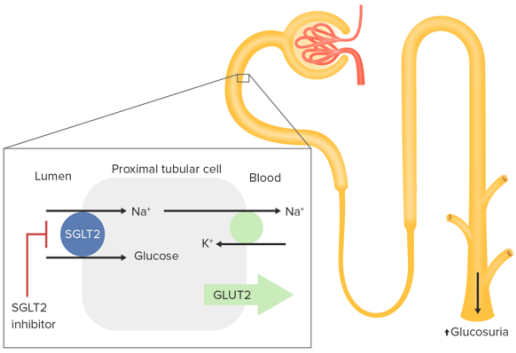


Figura 6: Mecanismo dos Inibidores da SGLT2, retirada de (14)

13

Incretinas (2, 4, 17, 18)

→ Hormonas libertadas pelos enterócitos durante uma refeição.

→ Efeito direto nas células β-pancreáticas promovendo a ação da insulina.

→ **Efeito Incretínico:**
M. Nauck *et al*, em 1986, verificou que a glucose absorvida por via oral induzia maior produção de insulina (60%) do que quando administrada por via IV.

Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)

Glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP)

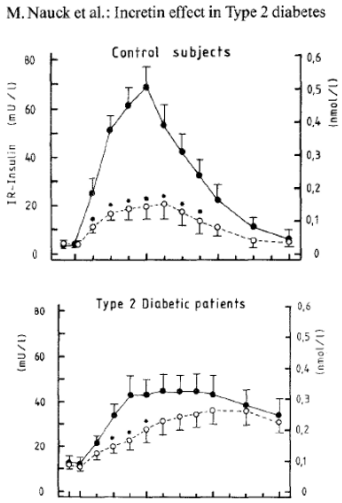


Figura 7: Efeito incretínico, retirada de (17)

14

Mecanismo de ação das incretinas (18, 19)

1 - Incretinas ligam-se aos seus recetores.

2 - Ativação da adenilciclase, que transforma o ATP em AMPc.

3 - A AMPc ativa a PKA.

4 - PKA inibe os canais de potássio dependentes do ATP.

5 - Despolarização celular.

6 - Abertura dos canais de cálcio dependente da voltagem com aumento de cálcio intracelular.

7- Libertação de insulina através do processo de exocitose

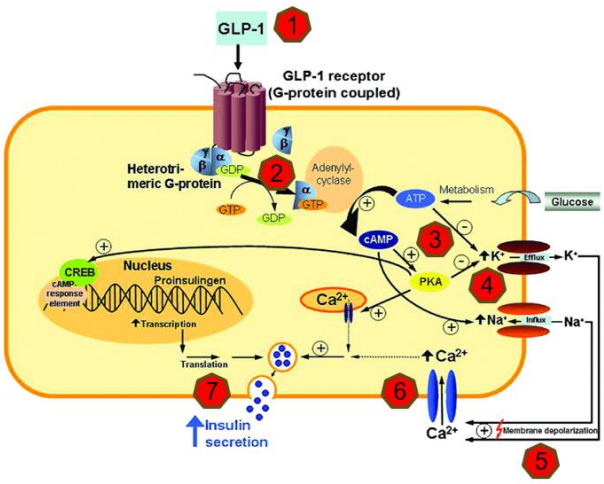


Figura 8: Mecanismo de ação das incretinas, retirada de (19)

15

Incretinas (2, 4, 12, 20)

GLP-1

- → Péptido de 37 aminoácidos produzido nas células L do intestino.
- → Recetores GLP-1 presentes nas células do pâncreas, trato gastrointestinal, rim, coração e cérebro.
- → Efeito glucagonostático durante a hiperglicemia e normoglicémica .
- → Efeitos extra-hepáticos: diminuição do esvaziamento gástrico, promoção da saciedade, redução da ingestão dos alimentos.

GIP

- → Péptido de 42 aminoácidos produzido nas células K do intestino.
- → Recetores GIP presentes nas pâncreas, tecido adiposo, mucosa gástrica, coração, córtex adrenal, ossos e cérebro
- → Apresenta ação glucagonotrópica no estado normoglicémico e hipoglicémico e glucagonostática e insulinotrópica no estado hiperglicémico
- → Efeitos extra-hepáticos: reduz a ingestão dos alimentos, aumento da lipólise e aumento da síntese de ácidos gordos.

16

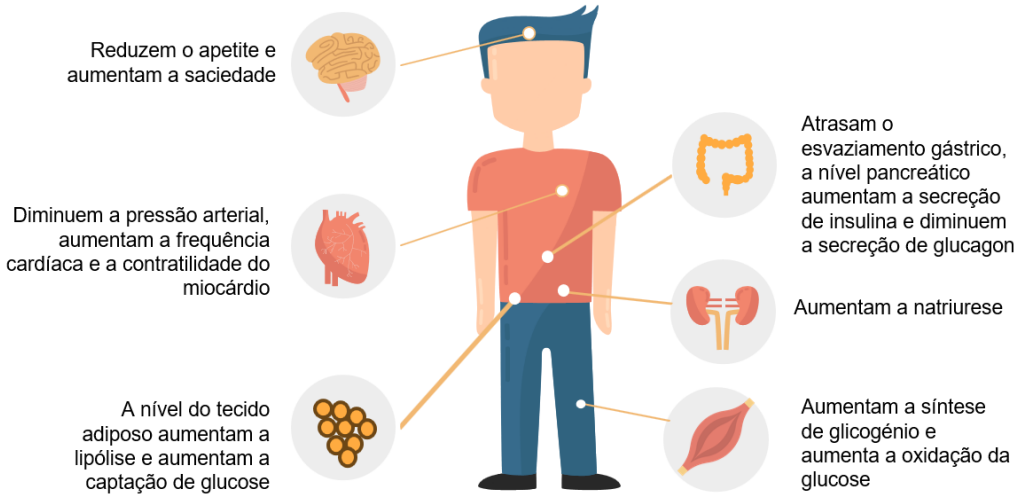
Agonistas dos recetores GLP-1 (12, 21)

Tabela 1: Caraterísticas dos agonistas dos recetores GLP-1

Fármacos	Estrutura	Homologia GLP-1 humano	Posologia Injeção Subcutânea	$T_{1/2}$	Biodisponibilidade	Eliminação
Lixisenatido	Incorpora 6 lisinas	50%	1x dia	3h	55%	Renal
Exenatido	Incorpora termomoléculas em microesferas injectáveis	53%	1x semana	5 dias	-	Renal
Liraglutido	Ligação a uma cadeia lateral de ácidos gordos	97%	1x dia	13h	55%	Sem órgão preferencial
Dulaglutido	Fusão do GLP-1 modificado a fragmentos Fc da IGG	90%	1x semana	5 dias	47-65%	Renal
Semaglutido	Substituição de glicina por ácido aminobutírico	94%	1x semana	7 dias	89%	Renal e Fecal

17

Agonistas dos recetores GLP-1 (22)



18

Agonistas dos recetores GLP-1 (2, 12, 21)

- → Apresentam reduções na glicemia em jejum, na glicemia pós-prandial e na HbA1c significativas.
- → **Principais efeitos secundários:** alterações gastrointestinais (20-30% dos casos).
- → Apresentam **segurança e benefício cardiorenais**, com redução de eventos cardiovasculares e redução da mortalidade em doentes com doença cardiovascular aterosclerótica ou com elevado risco cardiovascular

Tabela 2: Eficácia dos agonistas GLP-1 no controlo glicémico e controlo de peso

Fármacos	Glicemia em jejum (mg/dL)	Glicemia pós-prandial (mg/dL)	HbA1C (%)	Peso (Kg)
Lixisenatido	-21,40 a -7,60	-143,30 a -81,20	-0,92 a -0,63	-2,63 a -0,63
Exenatido	-41,40 a -25,20	Não reportado	-1,90 a -1,50	-3,70 a -2,30
Liraglutido	-43,50 a -13,00	-49,00 a -31,00	-1,48 a -0,97	-2,79 a -1,02
Dulaglutido	-42,84 a -18,00	-76,14 a -35,10	-1,42 a -0,55	-3,18 a -1,09

19

Tirzepatida, agonista dos recetores GLP-1 e GIP (2, 3, 4, 23-25)

- → **Péptido linear** (39 aminoácidos) sintetizado com base na sequência do GIP.
- → **Posição 20 -** resíduo de lisina, ligado a um ácido eicosanedióico (ligações hidrofílicas)
- → **Posição 2 e 13 -** ácido 2-aminoisobutírico juntamente com o ácido eicosanedióico:
  - Afinidade para albumina → Menor degradação pela DPP4, tempo de semivida de 5 dias → administração semanal

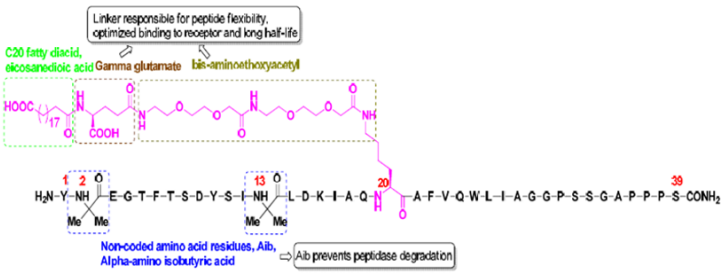
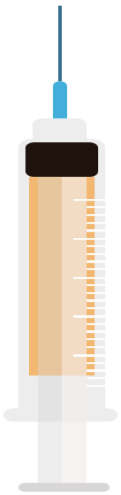


Figura 9: Estrutura da tirzepatida, retirada de (4)

20

Tirzepatida [23]

- → **Forma farmacêutica:** Solução injetável em caneta pré-cheia.
- → **Dose:** 2,5 mg/5mL; 5,0 mg/5mL, 7,5 mg/5mL; 10 mg/5mL; 12,5 mg/5mL e 15 mg/5mL.
- → **Posologia:** Dose inicial de 2,5 mg uma vez por semana → ao fim de 4 semanas aumentar para 5 mg uma vez por semana → se necessário aumento de dose 2,5 mg após 4 semanas com a mesma dose.
- → **Máxima concentração:** 8 a 72 horas após a sua administração.
- → **Tempo de semivida médio:** 116,7 horas (5 dias).
- → **Metabolização:** Clivagem proteolítica, beta-oxidação do grupo diácido gordo e hidrólise das amidas.
- → **Eliminação:** Renal e fecal.



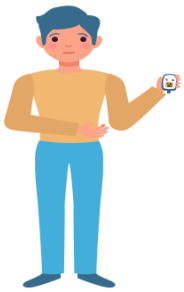
21

Eficácia da Tirzepatida [2-4, 23, 25-27]

Afinidade para o recetor GIP = GIP nativo
Afinidade para o recetor GLP-1 < 5X que GLP-1 nativo

Ligação a estes recetores incretínicos leva a um aumento superior da secreção da insulina

- → Maior controlo glicémico
- → Maior redução de peso
- → Atraso do esvaziamento gástrico
- → Diminuição da secreção de glucagon
- → Aumento da sensibilidade das células β-pancreáticas à glicose
- → Diminuição do apetite
- → Aumento da lipólise através da ativação do recetor GLP-1
- → Aumenta da lipogénese através da ativação do recetor GIP
- → Ativação do recetor GLP-1 aumenta a cardioproteção
- → Ativação do recetor GIP diminui a reabsorção óssea

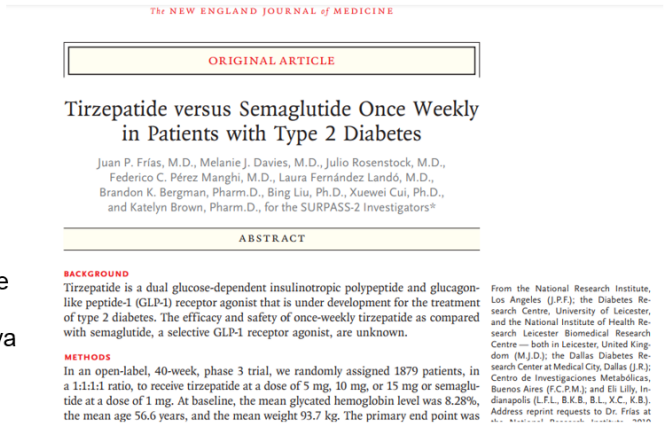


22

Eficácia da Tirzepatida (24)

De acordo com Frías *et al*. foi realizado um estudo:

- → 40 semanas, randomizado e controlado;
- → 1878 pacientes com idade média de 57 anos, com diabetes tipo 2 e com duração média de 8,6 anos;
- → HbA1c média de 8.28%;
- → Peso médio de 93.7 kg;
- → IMC média de 34,2 kg/m$^{2;}$
- → Administração de tirzepatida foi semanal e iniciada com a dose de 2,5 mg a qual era aumentada a cada 4 semanas na respetiva dose;
- → Avaliou-se a dose de 5, 10 e 15 mg de tirzepatida e 1 mg de semaglutido.



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Patients with Type 2 Diabetes

Juan P. Frías, M.D., Melanie J. Davies, M.D., Julio Rosenstock, M.D., Federico C. Pérez Manghi, M.D., Laura Fernández Landó, M.D., Brandon K. Bergman, Pharm.D., Bing Liu, Ph.D., Xuewei Cui, Ph.D., and Katelyn Brown, Pharm.D., for the SURPASS-2 Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Tirzepatide is a dual glucose-dependent insulinotropic polypeptide and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist that is under development for the treatment of type 2 diabetes. The efficacy and safety of once-weekly tirzepatide as compared with semaglutide, a selective GLP-1 receptor agonist, are unknown.

METHODS

In an open-label, 40-week, phase 3 trial, we randomly assigned 1879 patients, in a 1:1:1:1 ratio, to receive tirzepatide at a dose of 5 mg, 10 mg, or 15 mg or semaglutide at a dose of 1 mg. At baseline, the mean glycated hemoglobin level was 8.28%, the mean age 56.6 years, and the mean weight 93.7 kg. The primary end point was

From the National Research Institute, Los Angeles (J.P.F.); the Diabetes Research Centre, University of Leicester, and the National Institute of Health Research Leicester Biomedical Research Centre — both in Leicester, United Kingdom (M.J.D.); the Dallas Diabetes Research Center at Medical City, Dallas (J.R.); Centro de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires (F.C.P.M.); and Eli Lilly, Indianapolis (L.F.L., B.K.B., B.L., X.C., K.B.). Address reprint requests to Dr. Frías at

Figura 10: Estudo comparativo tirzepatida vs semaglutido, retirada de (24)

23

Eficácia da Tirzepatida (24)

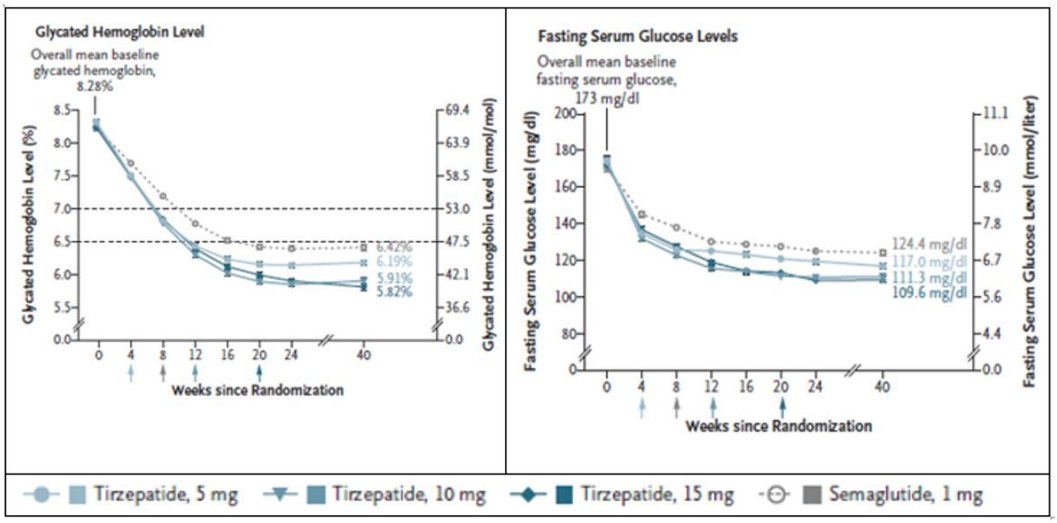


Figura 11: Efeito da tirzepatida na HbA1c e na glicemia, adaptado de (24)

24

Eficácia da Tirzepatida (24)

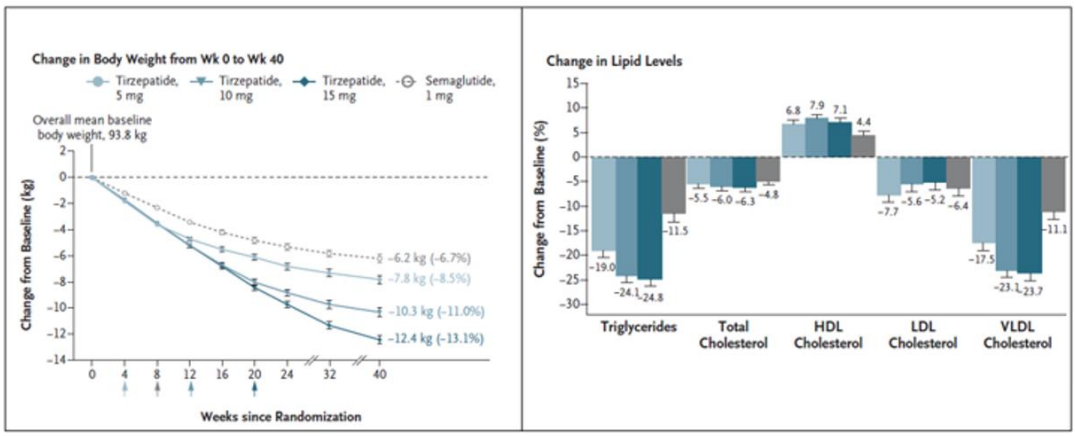


Figura 12: Efeito da tirzepatida na redução de peso e a nível lipídico, adaptado de (24)

25

Reações Adversas (2, 4, 23, 27)

- Alterações gastrointestinais tais como náuseas, diarreia e vómitos;
- Perda de apetite em 3,8 a 18,9% dos casos;
- Reações de hipersensibilidade e reações no local de injeção;
- Risco acrescido de hipoglicemia se associado com sulfonilureias ou com insulina;
- Pancreatite aguda.

26

Contraindicações (23,28)

- → Doentes com histórico pessoal ou familiar de adenomas e carcinomas das células C da tiroide;
- → Hipersensibilidade grave à tirzepatida ou a algum dos excipientes presentes na formulação;
- → Pessoas com menos de 18 anos;
- → Grávidas ou mulheres com potencial de engravidar;
- → Mulheres que estejam a amamentar.

Bibliografia

1 - Katzung BG, Trevor AJ. Basic & Clinical Pharmacology, Thirteenth Edition; 2014. pp. 743-765.

2 - Min T, Bain SC. The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist, in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials. Diabetes Therapy. 2021;12(1):143-57. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843845/pdf/13300_2020_Article_981.pdf

3 - Naseralallah L, Aboujabal B. Profile of tirzepatide in the management of type 2 diabetes mellitus: design, development, and place in therapy. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2023:1-12. [Online] Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/14656566.2023.2181074?needAccess=true&role=button

4 - Chavda VP, Ajabiya J, Teli D, Bojarska J, Apostolopoulos V. Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review. Molecules. 2022;27(13). [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9268041/pdf/molecules-27-04315.pdf

5 - Association AD. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care. 2013;37(Supplement_1):S81-S90. [Online] Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/37/Supplement_1/S81/37753/Diagnosis-and-Classification-of-Diabetes-Mellitus

6 - Diabetologia SPd. Diabetes: Factos e números - Os anos de 2016, 2017 e 2018 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa; 2019.

7 - Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. Nat Rev Immunol. 2011;11(2):98-107.

8 - International Diabetes Federation. Type 2 diabetes 2023. [Online] Disponível em: https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html. [Acedido a 24 de março de 2023]

9 - International Diabetes Federation. Diabetes around the world in 2021-2022 [Online] Disponível em: https://diabetesatlas.org/. [Acedido a 24 de março de 2023]

10 - Röder PV, Wu B, Liu Y, Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. Exp Mol Med. 2016;48(3):e219. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4892884/pdf/emm20166a.pdf

11 - Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Principles of Internal Medicine, Twentieth Edition McGraw-Hill Education; 2018.

Bibliografia

12 - Duarte R, Nunes J, Melo P, Raposo J, Carvalho D. Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 – Atualização 2018/19 com Base na Posição Conjunta ADA/EASD. Revista Portuguesa de Diabetes. 2018;13:154-80.

13 - Committee ADAPP. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes care. 2021;45(Supplement_1):S125-S43. [Online] Disponível em: https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S125/138908/9-Pharmacologic-Approaches-to-Glycemic-Treatment

14 – Oiseth S, Maza, E. Fármacos Insulinotrópicos para a Diabetes 2022 . [Online] Disponível em: https://www.lecturio.com/pt/concepts/farmacos-insulinotropicos-para-a-diabetes/. [Acedido a 5 junho 2023].

15 - Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. Pharmacol Res. 2021;171:105782. [Online] Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1043661821003662?via%3Dihub

16 - Pernicova I, Korbonits M. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. Nature Reviews Endocrinology. 2014;10(3):143-56.

17 - Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. Diabetologia. 1986;29(1):46-52. [Online] Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/bf02427280

18 - Alves M, Neves C, Medina J. Incretinas e Tratamento da Diabetes. Revista Portuguesa de Diabetes. 2007;2:22-5. [Online] Disponível em: http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/10/RPD-Vol-2-n%C2%BA-4-Dezembro-2007-Artigo-Revis%C3%A3o-p%C3%A1g-22-25.pdf

19 - Verspohl EJ. Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagon-like peptide-1 receptor agonists) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Pharmacology & Therapeutics. 2009;124(1):113-38.

20 - Usui R, Yabe D, Seino Y. Twincretin as a potential therapeutic for the management of type 2 diabetes with obesity. J Diabetes Investig. 2019;10(4):902-5. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6626965/

Bibliografia

21 – Carvalho D, Nunes J, Raposo J, Medina J, Castro J, Carrilho F. Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2. Revista Portuguesa de Diabetes. 2016;11:154-66. [Online] Disponível em: http://www.revportdiabetes.com/wp-content/uploads/2017/11/RPD-Vol-11-n%C2%BA-4-Dezembro-2016-Artigo-de-Revis%C3%A3o-p%C3%A1gs-154-166.pdf

22 - Andreasen CR, Andersen A, Knop FK, Vilsbøll T. How glucagon-like peptide 1 receptor agonists work. Endocr Connect. 2021;10(7):R200-r12. [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8346189/

23 - INFOMED. RCM Mounjaro 2023 [Online]. Infarned.pt. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pt.pdf.

24 - Frías JP, Fernández Landó L, Brown K. Tirzepatide versus Semaglutide Once Weekly in Type 2 Diabetes. Reply. N Engl J Med. 2022;386(7):e17. [Online] Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107519?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed.

25 - Thomas MK, Nikooienejad A, Bray R, Cui X, Wilson J, Duffin K, et al. Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist Tirzepatide Improves Beta-cell Function and Insulin Sensitivity in Type 2 Diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(2):388-96. . [Online] Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7823251/

26 - Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. N Engl J Med. 2022;387(3):205-16. [Online] Disponível em: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2206038?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed

27 - EMA. Mounjaro (tirzepatide). An overview of Mounjaro and why it is authorised in the EU. Amsterdam 2022. [Online] Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mounjaro [Acedido a 5 março 2023].

28 - Lilly. Once weekly mounjaro (tirzepatide) injection 2023. [Online] Disponível em: https://www.mounjaro.com/. [Acedido a 12 abril 2023]

Obrigada pela atenção!

RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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