



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Catarina Filipa Martins Carvalho

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

Relatório de Estágio Curricular

Catarina Filipa Martins Carvalho

Hospital Trofa Saúde Alfena

março a abril de 2023

Farmácia Bem-me-Quer

maio a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Maria Lúcia Marques Ferreira de Sousa Saraiva

Monitor Farmácia Hospitalar: Doutora Ana Patrícia Rodrigues Marques Salgado

Monitor Farmácia Comunitária: Doutora Ana Beatriz Moreira da Rocha Carvalhinho

Setembro 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 referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 20 de setembro de 2023

Catarina Filipa Martins Carvalho

Agradecimentos

5 anos depois chegamos ao fim de uma das etapas mais árduas, mas que sempre me fará recordar dela com o coração apertadinho. Foram anos de novas experiências, amizades, conhecimentos e, acima de tudo, de preparação para o futuro que sempre almejei conquistar. Porém, como durante este período não caminhei sozinha:

Obrigado às pessoas mais importantes da minha vida, mãe, pai e avô por sempre me terem proporcionado a probabilidade de seguir este caminho. Foram esforços desmedidos, um apoio incondicional e um sopro de alegria nos momentos de maior stress e desanimo. Foram o pilar de todo este percurso e sem vocês nada disto seria possível.

Obrigado, César, pela força que me deste para nunca desistir nos momentos de maior aperto e por tudo que abdicaste em prol do meu sucesso. Sempre me ensinaste a lidar com os problemas com calma e a ver que existe sempre luz ao fundo do túnel. Foste o meu porto seguro .

Obrigado aos meus bichinhos, Lucas, Ruca e Tommy pela companhia nas horas de estudo intermináveis e por todo o carinho retribuído.

Obrigado, minha querida Inês, das melhores pessoas que a faculdade me colocou na vida. A amiga de todas as horas, sempre presente para o bem e para o mal. Foste uma peça essencial durante todo este percurso e agradeço-te por toda a ajuda, boa disposição e positivismo. A amiga das viagens, das horas de estudo, das distrações, dos desabafos, das alegrias e das tristezas...A amiga que quero levar para toda a vida.

Obrigado, Dra. Ana Patrícia Salgado por me proporcionar um excelente estágio em farmácia hospitalar. Agradeço todos os ensinamentos e confiança depositada em mim e acima de tudo a relação de amizade que sempre acompanhou os dois meses de estágio. Foi um exemplo a seguir de boa disposição, leveza e profissionalismo.

Obrigado a toda a equipa da farmácia Bem-me-Quer por me acolherem novamente. Tive o privilégio de passar 4 meses ao lado da melhor equipa onde impera a boa disposição, a entreajuda e a amizade. Agradeço os conhecimentos transmitidos, a confiança depositada e o incentivo a ser cada vez melhor.

Obrigado, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto por me ter acolhido tão bem nestes 5 anos e por todos os ensinamentos e preparação para a vida laboral.

A todos, um grande obrigado do fundo do meu coração...

Resumo

O estágio curricular marca o fim do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, onde todas as competências profissionais e conhecimentos adquiridos ao longo de cinco anos começarão a ser postos em prática. Trata-se do primeiro contacto com o mundo profissional do universo farmacêutico que será descrito ao longo do presente relatório.

Este documento apresenta duas partes: a parte 1, onde há a descrição das atividades desenvolvidas ao longo dos seis meses de estágio, e a parte 2, com os temas de desenvolvimento.

A parte 1 encontra-se subdividida em duas secções, sendo uma delas relativas à farmácia hospitalar e a outra relativa à farmácia comunitária. Em ambas as secções começo por fazer uma breve contextualização do estágio, onde apresento as características do local e do pessoal, e uma descrição do cronograma, com a explicação de como e quando é que me foram introduzidas as diferentes tarefas realizadas. Por fim, cada uma das secções termina com uma série de atividades desenvolvidas, que foram seleccionadas para estarem descritas neste documento, tendo por base a sua pertinência.

Assim, na secção do estágio em farmácia hospitalar foram desenvolvidas atividades relacionadas com cálculos de diluições da isoprenalina, com a escolha de um inibidor da bomba de prótons para o tratamento da doença de refluxo gastroesofágico, com o esclarecimento da importância do equilíbrio eletrolítico aquando da administração de benzilpenicilina sódica e potássica, com a validação de prescrições médicas e com a formação interna acerca das diferenças entre as bolsas parentéricas N4 e N7.

Na secção do estágio em farmácia comunitária são descritas atividades relativas ao aconselhamento de suplementos alimentares de magnésio, ao controlo da sintomatologia da síndrome geniturinária na menopausa, ao aconselhamento de multivitamínicos pediátricos e à organização de um rastreio urinário.

A parte 2 deste relatório engloba dois temas de desenvolvimento atuais e importantes no contexto da farmácia comunitária, que fizeram parte do meu quotidiano ao longo dos quatro meses de estágio. São, assim, o uso do latanoprost na alopecia induzida pela quimioterapia nas pestanas e a utilização do semaglutido (Ozempic®) no tratamento da obesidade.

Índice geral

Agradecimentos.....	iv
Resumo.....	v
Índice geral	vi
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Lista de abreviaturas	IX
Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar.....	1
1-Contextualização do estágio curricular	1
2-Cronograma e sua explicação	2
3-Atividades desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Diluições da isoprenalina	4
Atividade 2: Uso de inibidores da bomba de prótons na doença do refluxo gastroesofágico	6
Atividade 3: Benzilpenicilina sódica e potássica e o equilíbrio eletrolítico.....	7
Atividade 4: Validação das prescrições médicas- Erros comumente encontrados.....	8
Atividade 5: Bolsas parentéricas N4 e N7.....	9
SECÇÃO B- Farmácia comunitária.....	11
1-Contextualização do estágio curricular	11
2-Cronograma e sua explicação	12
3- Atividades desenvolvidas.....	14
Atividade 1: Prescrição de magnésio	14
Atividade 2: Síndrome geniturinária na menopausa	15
Atividade 3: Multivitamínicos de uso pediátrico	17
Atividade 4: Rastreio urinário recorrendo ao URIT-31	18
Parte 2. Temas de desenvolvimento.....	20
TEMA 1- Uso do latanoprost na alopecia induzida pela quimioterapia (AIQ) nas pestanas	20
1. A quimioterapia e seus efeitos indesejáveis.....	20

2.	Alopécia induzida pela quimioterapia nas pestanas	21
2.1.	O folículo piloso.....	21
2.2.	Ciclo capilar	22
2.3.	Fisiopatologia.....	23
2.4.	Impacto na qualidade de vida do doente	24
3.	O latanoprost como opção terapêutica na AIQ nas pestanas.....	25
3.1.	Mecanismo de ação e as alterações ao nível das pestanas.....	25
3.2.	Farmacocinética	26
3.3.	Segurança e tolerabilidade.....	27
3.4.	Eficácia clínica	27
4.	Conclusão.....	28
	TEMA 2- Semaglutido (Ozempic®) no tratamento da obesidade	29
1.	A obesidade	29
2.	Medidas farmacológicas para tratamento da obesidade	30
2.1.	Semaglutido (Ozempic®).....	31
2.1.1.	<i>Glucagon-like peptide 1</i>	32
2.1.2.	Mecanismo de ação do semaglutido na redução do peso	33
2.1.3.	Farmacocinética	33
2.1.4.	Segurança	34
2.1.5.	Semaglutido versus liraglutido	34
3.	Conclusão.....	35
	Conclusão global.....	36
	Bibliografia	37
	Anexos.....	48

Índice de Figuras

Figura 1- Estrutura do folículo piloso	21
Figura 1- Analogia estrutural entre a $\text{PGF}_{2\alpha}$ e o latanoprost	24
Figura 3- Estrutura do semaglutido (Ozempic®)	32
Figura 4- Possível mecanismo de ação do semaglutido na redução de peso.....	33

Índice de Tabelas

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar	2
Tabela 2- Prescrição do doente	4
Tabela 3- Erros de prescrição e respetiva correção	8
Tabela 4 - Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária	12
Tabela 5- Formações realizadas durante o estágio em farmácia comunitária	13
Tabela 6- Resultados da análise urinária	18

Índice de anexos

Anexo 1- Prescrição de comprimidos de mononitrato de isossorbido	48
Anexo 2- Prescrição de ampolas de metoclopramida	48
Anexo 3- Prescrição de comprimidos de libertação modificada de venlafaxina e comprimidos de memantina	48
Anexo 4- Diapositivos relativos à apresentação “Nutrição parentéricas: Bolsas N4 e N7”	49
Anexo 5- Panfleto de divulgação do rastreio urinário	59
Anexo 6- Postagem nas redes sociais de divulgação ao rastreio urinário	60
Anexo 7- Boletim do utente	61
Anexo 8- Semaglutido (Ozempic®) no tratamento da obesidade	62

Lista de abreviaturas

- AIQ**- Alopecia induzida pela quimioterapia
- BRE**- Bainha radicular externa
- BRI**- Bainha radicular interna
- DDDIU**- Distribuição Diária em Dose Individual Unitária
- DRGE**- Doença do Refluxo Gastroesofágico
- EMA**- European Medicines Agency
- GLP-1**- Glucagon-like protein 1
- GTS**- Grupo Trofa Saúde
- HPAV**- Hospital Privado de Alfena
- IBP**- Inibidor da bomba de prótons
- IMC**- Índice de Massa Corporal
- PD**- Papila dérmica
- PF**- Protuberância folicular
- PGF_{2α}**- Prostaglandina F_{2α}
- POMC**- Pró-opiomelanocortina
- RCM**- Resumo das Características do Medicamento

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Hospitalar

1-Contextualização do estágio curricular

O Grupo Trofa Saúde (GTS) é uma rede de hospitais constituída por 18 unidades de saúde, dentro das quais se encontra o Hospital Privado de Alfena (HPAV) **(1)**.

Trata-se de um hospital privado de referência da zona Norte, localizado na Rua Manuel Bento Júnior 201, atendendo especialmente a população de Valongo **(2)**. Apresenta mais de 40 especialidades clínicas e um vasto número de serviços tais como, bloco operatório, urgência de adultos e pediátrica 24 horas, internamento, consultas externas e serviços comuns como fisioterapia, endoscopia, medicina dentária e imagiologia. **(3)**.

O presente estágio foi realizado nos serviços farmacêuticos do HPAV durante o período compreendido entre o dia 1 de março de 2023 e o dia 31 de abril de 2023. Estes serviços são coordenados pela Diretora Técnica Dra. Ana Patrícia Salgado, que está encarregue de assegurar uma correta dispensa e circulação do medicamento dentro do HPAV. Tal, implica a preparação da Distribuição Diária em Dose Individual Unitária (DDDIU), a reposição dos diferentes serviços do hospital e abastecimento da própria farmácia com uma encomenda mensal, segundo os *stocks* ideais, ou por pedidos extraordinários realizado a outras unidades do GTS ao longo do mês conforme as necessidades. Todas as tarefas mencionadas previamente, bem como a validação de prescrições e a gestão de stocks, encomendas, débitos e estornos são realizadas utilizando o sistema informático THOM.

O horário de funcionamento da farmácia é das 9 horas às 18 horas, excetuando feriados e fins de semana, e é dentro deste período que a farmácia é responsável por munir farmacologicamente uma média diária de 25 doentes agudos, crónicos e cirúrgicos, podendo este número ser ultrapassados no decurso do envio de uma grande quantidade de doentes dos hospitais públicos.

Para um correto funcionamento dos serviços farmacêuticos do HPAV, é de ressaltar a extrema importância da Farmácia Central, responsável, principalmente, pelo seu abastecimento e preparação de citotóxicos e manipulados. Atualmente, este armazém é coordenado pela Dra. Patrícia Moura, também responsável pelos serviços farmacêuticos do GTS.

2-Cronograma e sua explicação

No período em que decorreu o estágio curricular no HPAV foram realizadas de forma consistente e semanal uma série de atividades que tive a oportunidade de participar (**Tabela 1**).

Tabela 1- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia hospitalar.

Frequência	Atividades
Diariamente	▪ Registo do levantamento de medicamentos fora do horário de funcionamento da farmácia. ▪ Validação de prescrições. ▪ Preparação da DDDIU. ▪ Verificação da medicação devolvida na DDDIU do dia anterior, se foi corretamente debitada ao doente e se entrou no <i>stock</i> físico da farmácia. ▪ Verificação e validação de alterações que vão sendo realizadas nas prescrições até às 15h. ▪ Encaminhamento das malas contendo a DDDIU para o internamento. ▪ Satisfação e criação de pedidos a outras unidades do GTS.
Segunda-feira	▪ Preparação do pedido de fármacos, soros e estupefacientes realizado pela urgência e seu abastecimento. ▪ Preparação do pedido de fármacos, soros e estupefacientes realizado pelo internamento e seu abastecimento.
Terça-feira	▪ Preparação do pedido de fármacos e soros de gastrologia (abastecimento é realizado pela farmácia esporadicamente).
Quarta-feira	▪ Preparação do pedido de fármacos e soros de imagiologia. ▪ Preparação do pedido de fármacos, soros e estupefacientes do bloco operatório.
Quinta-feira	▪ Preparação do pedido de fármacos, soros e estupefacientes realizado pela urgência e seu abastecimento. ▪ Preparação do pedido de fármacos, soros e estupefacientes realizado pelo internamento e seu abastecimento.

De uma forma geral, o estágio foi marcado pela elaboração da DDDIU e pela preparação dos pedidos dos diferentes serviços, bem como a reposição do internamento e da urgência, tal como mencionado na tabela 1. Com alguma frequência também verificávamos os *stocks* do internamento e da urgência, mesmo que não tivesse sido feito pedido, especialmente em vésperas de feriados e de fins-de-semana de forma a garantir um correto abastecimento destes serviços. Eram preparados, também, pedidos para outros serviços como, Consulta Externa, Fisioterapia, Dentária e Esterilização, que não possuíam um dia específico na semana, mas eram realizados em média, de quinze em quinze dias.

Mais esporadicamente procedia-se ao registo dos gases medicinais, das temperaturas (semanalmente) e dos fracionamentos e reembalagens feitas com os comprimidos. Eram também preenchidos os anexos VII e X relativos aos estupefacientes e o anexo relativo aos hemoderivados (mais especificamente, fibrina humana e albumina humana 20%). Toda esta informação era posteriormente arquivada, juntamente com as folhas relativas ao Sugamadex que tinham como finalidade o bloco operatório justificar o seu uso em oposição a outros reversores do bloqueio neuromuscular.

Procedeu-se, ainda, eventualmente à dispensa de medicação oncológica de ambulatório.

Mensalmente também se procedia à realização da encomenda de fármacos, soros, manipulados e estupefacientes ao Armazém Central, em dias próprios e calendarizados desde o início do ano por este mesmo armazém. Mais especificamente, os manipulados eram pedidos na primeira semana do mês, os fármacos e estupefacientes na segunda semana e os soros na última semana. Aquando da sua receção, eram confirmadas todas as quantidades e apontadas as validades que seriam depois registadas num documento Excel. Procedia-se de igual forma para todas as encomendas que eram realizadas ao longo da semana aos hospitais do GTS. Todos os produtos que entravam na farmácia eram armazenados segundo os princípios FEFO (*First Expired, First Out*) e FIFO (*First In, First Out*).

Ao longo do mês eram realizadas doações à farmácia por parte dos doentes. Todos os fármacos doados eram confirmados quanto à sua validade, quantidade, necessidade e selagem e, posteriormente registados. Eram armazenados em estante própria e o seu uso só era efetuado em caso de extrema necessidade (rotura de um fármaco para o que não existisse alternativa terapêutica), visto que não houve qualquer controlo *a priori* sobre as condições ambientais a que estes foram expostos.

Tive ainda a oportunidade de participar na realização de inventários e da visualização de uma auditoria interna na farmácia. Esta última, exigiu uma preparação prévia, que incluiu verificar novamente a validade de todos os fármacos, a sua etiquetagem e organização de arquivos.

3-Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Diluições da isoprenalina

Contextualização: Em março, um idoso do sexo masculino deu entrada na Unidade de Cuidados Intermédios do HPAV. Foram-lhe prescritos os fármacos mencionados na tabela 2.

Tabela 2- Prescrição do doente.

Substância ativa	Dosagem	Dose	Frequência
Propanolol cp.	10 mg	1 cp.	12/12 h
Fitomenadiona amp.	2 mg/0,2 ml	2 amp.	24/24 h
Esomeprazol caps.	20 mg	2 caps.	24/24 h
Paracetamol cp.	500 mg	2 cp.	8/8 h SOS
Salbutamol inalador	100 µg/dose	2 inalações	8/8 h
Budesonida inalador	200 µg/dose	2 inalações	12/12 h
Ipratrópio inalador	20 µg/dose	2 inalações	8/8 h
Insulina Actrapid	100 U.I./ml	-	6/6 h SOS
Silodosina caps.	3 mg	1 caps.	24/24 h
Lactulose saqueta	2,5g/5 ml	1 saqueta	8/8 h
Oxazepam cp.	15 mg	1 cp.	24/24 h SOS
Tiamina amp.	100 mg/2 ml	1 amp.	24/24 h
Rifaximina cp.	200 mg	2 cp.	8/8 h
Sorbitol sol. retal	-	1	8/8 h SOS
Albumina humana	20% 50 ml	1	24/24 h
Isoprenalina amp.	0,2 mg/ml	?	Perfusão contínua

Dos fármacos citados, o foco e a problemática recairão sobre a isoprenalina, uma amina simpaticomimética que atua ao nível dos recetores β -adrenérgicos, estimulando o miocárdio (4,5), cuja prescrição refere uma velocidade de perfusão contínua de 1,5ml/h podendo ir até 15ml/h.

Desenvolvimento: No momento da prescrição, tínhamos disponíveis na farmácia ampolas de isoprenalina de 0,2mg/ml e de 1mg/5ml. Comumente, as enfermeiras usavam as ampolas de 0,2mg/ml e sabiam que, segundo o Resumo das Características do Medicamento (RCM), 1ml de isoprenalina deveria ser diluído em 10 ml de soro fisiológico de forma a se obter uma solução com uma concentração final de 0,02mg/ml (4). Assim, para os 50ml de soro fisiológico que costumavam utilizar, seriam necessárias 5 destas ampolas:

1ml isoprenalina-----10 ml soro fisiológico	X = 5ml = 5 ampolas
X ml isoprenalina-----50 ml soro fisiológico	

A um ritmo de perfusão de 1,5ml/h, 55ml da preparação (50ml de soro + 5ml de isoprenalina) dariam para aproximadamente 36,7 horas:

1,5 ml preparação-----1 hora	Y = 36,7 horas
55 ml preparação-----Y horas	

Desta forma por cada 24 horas seriam necessários 50ml de soro e a farmácia teria de disponibilizar 5 ampolas de isoprenalina.

Caso o ritmo de perfusão atinja os 15ml/h, 55ml da preparação dariam apenas para cerca de 3,7 horas:

15 ml preparação-----1 hora	Z = 3,7 horas
55 ml preparação-----Z horas	

Logo seriam necessários 7 frascos de 50ml de soro, cada um com 5 ampolas de isoprenalina para um período de 24 horas, contabilizando-se um total de 35 ampolas a serem cedidas pela farmácia.

Logo, para satisfazer este doente a farmácia teria de ter em *stock* cerca de 35 ampolas/dia.

Contudo, para se iniciar rapidamente esta perfusão, os serviços de Enfermagem utilizaram as ampolas de isoprenalina que se encontravam no *stock* do internamento de 1mg/5ml. Porém, só após a preparação desta solução, é que as enfermeiras denotaram a diferença de volumetria destas ampolas para com as que normalmente usavam, pelo que pressupondo que estavam a utilizar as ampolas de 0,2mg/ml, diluíram 5 ampolas de 1mg/5ml em 50ml de soro fisiológico, ficando a solução com uma concentração de isoprenalina bastante superior à requisitada. Assim contactaram os serviços farmacêuticos para auxílio na resolução deste problema.

Assim, segundo o RCM das ampolas de 1mg/5ml, deve-se diluir 10ml de isoprenalina em 500ml de soro fisiológico (5). Logo, para um soro de 50ml, seria necessário 1ml de isoprenalina, ou seja, 1/5 da quantidade que a ampola trás:

Esta solução ficaria com uma concentração final de 4µg/ml, tal como consta no RCM.

10ml isoprenalina-----500ml soro fisiológico	X = 1 ml = 1/5 ampola
X ml isoprenalina-----50ml soro fisiológico	

Contudo, visto que as enfermeiras diluíram 5 ampolas em 50ml de soro, esta solução passou a ter uma concentração final de 0,1mg/ml:

$$[\text{Isoprenalina}] = m/V = (1 \text{ mg} \times 5 \text{ ampolas}) / 50 = 0,1\text{mg/ml}$$

Desta forma, removeu-se 0,2 ml desta solução e diluiu-se novamente num soro de 50 ml para se obter a concentração pretendida:

$$C_i \times V_i = C_f \times V_f \leftrightarrow 0,1 \times V_i = 0,0004 \times 50 \leftrightarrow V_i = 0,2 \text{ ml}$$

Caso o objetivo fosse utilizar estas últimas ampolas e aplicando o mesmo raciocínio utilizado em cima, para um ritmo de perfusão de 1,5ml/h seria necessário 1/5 de ampola e para um ritmo de perfusão de 15ml/h seria necessária uma 1 ampola inteira mais 2 ml de outra ampola. Assim a farmácia teria de ter em stock 2 ampolas de isoprenalina 1mg/5ml.

Conclusão: Em conclusão, esta atividade veio demonstrar a importância dos serviços farmacêuticos hospitalares na resolução problemáticas envolvendo raciocínio lógico, bem como revelar o auxílio que os mesmos prestam aos serviços de Enfermagem no sentido de proporcionar uma administração de fármacos o mais seguro possível. Além disso, demonstra a importância de conferir os *stocks* sempre que um doente inicia um novo fármaco, especialmente quando se tratam de fármacos cujo uso é pouco habitual para que se possa garantir a continuidade do tratamento.

Atividade 2: Uso de inibidores da bomba de prótons na doença do refluxo gastroesofágico

Contextualização: No mês de abril, a farmácia do HPAV foi contactada por um médico internista colocando a seguinte questão: “Necessito de prescrever um inibidor da bomba de prótons (IPB) a um doente polimedicado que apresenta doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). Dos IBP disponíveis na farmácia qual me aconselhariam para o doente em questão?”.

Desenvolvimento: A DRGE é uma patologia crónica, cuja causa principal é um enfraquecimento do esfíncter inferior do esófago, resultando numa subida do conteúdo estomacal ao longo do esófago. Como consequência advêm sintomas como sensação de queimação, regurgitamento e náuseas (6).

Como tratamento de primeira linha, de facto, são usados IBPs (7), fármacos que atuam ao nível da H^+/K^+ ATPase. Ao inibirem estas proteínas irreversivelmente, não se ligam às mesmas uma série de cinases produzidas por compostos, como a gastrina, a acetilcolina e a histamina, responsáveis pela estimulação da produção de ácido (8,9). Inibindo-se a produção de ácido, há um alívio sintomático (8), especialmente a sensação de queimação e o regurgitamento (10).

Da classe terapêutica supramencionada, no momento, tínhamos disponíveis cápsulas de esomeprazol 20 mg e comprimidos gastrorresistentes de pantoprazol 20 mg.

De acordo com os estudos disponíveis e as guidelines mais atualizadas, até ao momento, não existem diferenças de eficácia entre os vários IBP disponíveis no mercado (9, 10, 11).

Após verificarmos toda a medicação prescrita ao doente e as interações e contraindicações mencionadas nos respetivos RCM constatamos que não havia qualquer restrição à toma de qualquer um dos fármacos. Assim, a decisão recaiu especialmente nas suas diferenças farmacocinéticas. Ambas as substâncias ativas são metabolizadas pela via CYP2C19 e CYP3A4, apresentam uma forte ligação às proteínas plasmáticas e atingem concentrações máximas em períodos de tempo semelhantes. Contudo, existe uma ligeira diferença na biodisponibilidade absoluta, pois enquanto o pantoprazol apresenta um valor numérico de 77%, o esomeprazol apresenta no máximo 68% (12, 13).

Um outro fator que ajudou na decisão foi a dimensão das cápsulas e dos comprimidos, onde se constatou que os comprimidos de pantoprazol apresentavam um tamanho mais reduzido facilitando a deglutição por parte do doente.

Assim, a nossa decisão recaiu sobre o aconselhamento do pantoprazol de forma a facilitar a deglutição enquanto conseguimos obter maiores quantidades de fármaco absorvidas.

Conclusão: Em conclusão, a presente atividade revela a necessidade de espírito crítico na resolução de determinadas questões clínicas, tendo sempre por base informação científica credível e atualizada.

Atividade 3: Benzilpenicilina sódica e potássica e o equilíbrio eletrolítico

Contextualização: No período de estágio no HPAV, deu entrada nos serviços de internamento uma paciente com um diagnóstico de celulite, uma infeção subcutânea, comumente causada por estirpes bacterianas de *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus* que afetam zonas da pele, normalmente, comprometidas (14).

Assim sendo, surgiu-nos uma prescrição contendo, além da medicação crónica, benzilpenicilina sódica com um esquema posológico de 4 M.U.I por dia, com uma frequência de 4 administrações diárias por via intravenosa.

Desenvolvimento: De acordo com o que consta no RCM deste fármaco, uma das suas indicações terapêuticas é, de facto, o tratamento de infeções da pele e dos tecidos moles. Não apresenta nenhuma recomendação posológica especial, logo a sua posologia normal é de 1 M.U.I./dia a 5 M.U.I./dia dividido em 4 doses separadas (15). Tendo por base esta informação, à primeira vista não se deteta qualquer erro nesta prescrição. Porém, uma das advertências que consta no RCM é o risco de desequilíbrio eletrolítico (15).

A administração dos sais sódico e potássico da benzilpenicilina pode estar associada a situações de hipernatremia e/ou hipercalemia, respetivamente (16). Assim, como forma de contornar estes problemas, idealmente, propôs-se ao médico internista a prescrição de benzilpenicilina potássica, cuja administração deveria ser alternada com a benzilpenicilina sódica, evitando-se possíveis desequilíbrios eletrolítico. Esta proposta foi prontamente aceite pelo médico em questão e sumariamente, consistiria na administração de 2 M.U.I. de benzilpenicilina sódica e de 2 M.U.I. de benzilpenicilina potássica alternadamente, divididas por quatro tomas diárias.

Conclusão: Em conclusão, isto revela-nos a importância de uma validação prévia, por um farmacêutico, de todas as prescrições médicas, como forma de evitar erros de prescrição ou de prevenir possíveis complicações associadas a estes erros, conseguindo-se uma terapêutica maximamente otimizada.

Atividade 4: Validação das prescrições médicas- Erros comumente encontrados

Contextualização: A validação de prescrições médicas consiste numa tarefa obrigatória e de extrema importância, no dia-a-dia de um farmacêutico hospitalar, no sentido de minimizar qualquer erro que possa colocar em causa o sucesso da terapêutica ou a saúde do paciente.

Assim, diariamente, este depara-se com erros que devem ser prontamente corrigidos por contacto telefónico com o médico, visto tratar-se da forma mais ágil de resolver o problema atempadamente até ao momento da dispensa.

Desenvolvimento: No HPAV forma surgindo alguns erros, listados na tabela 3 com a devida correção proposta por nós e, no geral, muito bem aceite pelos médicos.

Tabela 3- Erros de prescrição e respetiva correção.

Prescrição inicial			Correção proposta
Substância ativa	Dosagem	Frequência	
Mononitrato de isossorbido comp (Anexo 1)	20 mg	4/4 h (1h, 5h e 21h)	Alterar a frequência de administração para 8/8 h. ¹
Metoclopramida amp. (Anexo 2)	10 mg	3/3 h (1h, 4h e 22h)	Alterar a frequência de administração para 8/8 h. ²
Venlafaxina comp. lp. (Anexo 3)	37,5 mg	24/24 h + 12/12 h (9h + 7h e 19h)	Alterar a frequência de administração para 24/24 h. ³
Memantina comp. (Anexo 3)	10 mg + 20 mg	24/24 h + 24/24 h (9 h + 7h)	Optar pela memantina 20 mg e manter a frequência de administração de 24/24 h. ⁴

¹ De acordo com o que consta no RCM, os comprimidos de mononitrato de isossorbido 20 mg, utilizados no tratamento e prevenção de certas patologias do foro coronário, devem ser administrados entre 2 e 3 vezes ao dia, na menor dose eficaz, em adultos (17). Neste sentido, transmitiu-se esta informação ao médico que alterou a frequência para de 8/8 horas.

² No RCM das ampolas metoclopramida, um antiemético, consta a informação de que, em adultos, este fármaco deve ser administrado numa dose única de 10 mg até três vezes ao dia (18). Assim, propôs-se e fosse aceite a alteração da frequência de administração para 8/8 horas.

³ Os comprimidos de libertação prolongada de venlafaxina, um antidepressivo, devem ser administrados numa dosagem calculada em função da patologia alvo de tratamento. Caso se destine ao tratamento de episódios depressivos major e de perturbações de ansiedade generalizada e social, a dose inicial deve ser de 75 mg e pode ser escalada ou diminuída em função da resposta do doente, devendo se optar sempre pela dose efetiva mais baixa. Entre as diferentes patologias vão havendo alterações ao nível da dose máxima e da forma como se vai modificando a dose. Caso se destine ao tratamento de perturbações de pânico, é recomendado no RCM a utilização de uma dose diária única de 37,5 mg que pode ser aumentada em função da resposta (19). Deste modo, após a

apresentação desta duplicação terapêutica ao médico e tendo em conta a patologia da doente, o médico corrigiu a prescrição para uma frequência de 24/24 horas.

⁴ Tendo em conta o RCM dos comprimidos de memantina 20 mg, este fármaco utilizado no tratamento da doença de Alzheimer, deve ser administrado diariamente, em doses devidamente tituladas até se atingir uma dose máxima diária de 20 mg **(20)**. Assim, sugerimos ao médico que fizesse a devida correção desta duplicação terapêutica em função das semanas de tratamento, tendo modificado para a toma da memantina 20 mg de 24 em 24 horas.

Conclusão: Em suma, a presente atividade demonstra a importância da intervenção farmacêutica precocemente de forma a evitar complicações após a administração medicamentosa, estando esta livre de erros de prescrição.

Atividade 5: Bolsas parentéricas N4 e N7

Contextualização: A presente atividade surgiu no decorrer de uma prescrição médica de uma bolsa parentérica N4. Tratando-se de um produto que não tínhamos stock suficiente para garantir o suprimento durante o período de internamento esperado, tivemos de solicitar um empréstimo das mesmas, via telefónica, às restantes farmácias do GTS. Contudo, houve um erro de envio e recebemos bolsas N7. Outro erro bastante frequente neste tipo de prescrições é o esquecimento de associar Decan e Cernevit às bolsas.

Neste sentido foi-me proposto apresentar uma pesquisa **(Anexo 4)** onde teria de abordar as diferenças entre ambas as bolsas e esclarecer a necessidade de envio de Cernevit e Decan juntamente com as mesmas.

Desenvolvimento: Diariamente, vários doentes requerem uma via nutricional diferente da oral ou da entérica por problema de insuficiência, impossibilidade ou contra-indicação das vias supracitadas, onde surge a necessidade das bolsas parentéricas **(21)**.

Estas bolsas são classificadas como medicamentos de alto risco, requerendo políticas de segurança, procedimentos práticos e sistemas para limitar o risco **(22)**. Desta forma, antes de se iniciar a alimentação parentérica, e de forma a aumentar o benefício e diminuir o risco de complicações, deve-se tomar uma série de medidas como a monitorização de valores de vitaminas e eletrólitos e a verificação da necessidade deste tipo de alimentação **(21,22,23,24)**.

Estas misturas apresentam na sua composição fluídos (água), aminoácidos (fonte de azoto que garante a reposição de reservas e a síntese proteica), hidratos de carbono (assegurados pela glucose) e lípidos. Em alguns casos podem ainda apresentar vitaminas e minerais **(21)**.

Os lípidos advêm maioritariamente de sementes de soja, óleo de coco, azeite e óleo de peixe. Em função da sua composição vão ter efeitos importantes ao nível de inflamação. As sementes de soja, ricas em ómega-6, terão um efeito potenciador da inflamação, visto que o ácido linoleico originará ácido araquidónico, que por ligação à cicloxigenase e à lipoxigenase irá intervir na síntese de mediadores pró-inflamatórios como os eicosanoides, prostaglandinas e leucotrienos. O azeite e o óleo de peixe, ricos em ómega-3, têm um efeito anti-inflamatório, associado à síntese de ácido eicosapentaenoico e ácido docosahexaenoico, a partir do ácido α -linolénico, que irão competir pela cicloxigenase e pela lipoxigenase na síntese protectinas e resolvinas. Visto que podemos ter diferentes efeitos ao nível da inflamação é importante ponderar o tipo de fonte lipídica a utilizar (21, 23, 24).

Estão frequentemente associadas a complicações metabólicas, infecciosas e mecânicas, como hiperglicemia, Hipertrigliceridemia, síndrome de realimentação, complicações hepatobiliares e complicações associada ao uso de cateteres (21,23,24).

Deste modo necessita uma monitorização constante que deve ter por base o estado e a estabilidade clínica do paciente, podendo variar de monitorização diária ou semanal (21). É ainda importante conhecer possíveis incompatibilidades com os componentes da bolsa (21).

Existem disponíveis comercialmente várias bolsas, como as N4 e as N7, o foco da presente atividade pois são as que se encontram disponíveis no formulário interno do GTS. Tratam-se de bolsas tricompartimentadas que contêm 8 aminoácidos essenciais e 7 aminoácidos não essenciais a compor a fração proteica, glicose anidra a compor a fração de carboidratos e azeite e óleo de soja a compor a fração lipídica. Em termos de composição são qualitativamente semelhantes, sendo a única diferença entre elas as dosagens de macronutrientes, pois as bolsas N7 apresentam o dobro da dosagem das N4, devendo as primeiras ser utilizadas em casos de necessidades aumentadas (23,24). Não contêm vitaminas nem eletrólitos, pelo que requerem a sua adição em função das necessidades do paciente (21). Esta adição pode ser feita com Decan, uma solução de eletrólitos contendo 10 oligoelementos essenciais (26) e Cernevit, uma solução de vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis, com exceção da vitamina K que deve ser administrada em separado, caso necessário (25).

Conclusão: Em suma, com a presente atividade consegui perceber que a alimentação parentérica não está livre de complicações, requerendo uma monitorização constante antes, durante e após a sua administração, daí a importância do farmacêutico ter bem estabelecido este tipo de conhecimentos bem como as políticas associadas ao mesmo para que se consiga fazer uma administração livre de perigos.

SECÇÃO B- Farmácia comunitária

1-Contextualização do estágio curricular

O estágio em farmácia comunitária foi realizado na Farmácia Bem-me-Quer durante o período de 1 de maio de 2023 a 31 de agosto de 2023. O horário semanal era rotativo de forma a conciliar com o horário dos restantes profissionais e a perfazer as 35 horas semanais.

Esta farmácia está localizada na Rua 1º de Dezembro, 58 em Paredes e está aberta diariamente das 9:00h às 20:00h, com exceção de sábados, cujo horário é das 9:00-13:00h e das 14:30-19h, e domingos e feriados que se encontra encerrada. A cada 16 dias, a farmácia encontra-se em serviço permanente, estando aberta por 24 horas.

Geograficamente, localiza-se numa zona de fácil acesso e de elevada movimentação, o que se traduz numa elevada afluência de clientes. Estes apresentam um perfil bastante homogéneo pois na sua grande maioria tratam-se de pessoas com mais de 50 anos com doenças crónicas e polimedicados, sendo já clientes habituais da farmácia. Periodicamente, surgem outros tipos de clientes com doença aguda, com vista a adquirir fármacos com receita médica ou a pedir aconselhamento farmacêutico para a patologia em questão.

A Farmácia Bem-me-Quer apresenta um vasto número de serviços, além da dispensa de medicamentos, como a preparação de manipulados, perfuração de orelhas, rastreios (Pés, Capilar e Dermatológico) e a prestação de serviços farmacêuticos. Relativamente à preparação de manipulados, importa referir que as principais preparações tratam-se da Pomada de Betametasona, Gentamicina e Clotrimazol e a solução de Minoxidil a 2% e a 5%, cujas preparações contêm ainda 0,5% de melatonina e 2% de cafeína. Dos serviços farmacêuticos prestados, é de destacar a avaliação do perfil lipídico, de ácido úrico, de colesterol total, de glicémia e de triglicéridos, a realização de análise à urina, de teste ao SARS-CoV-2 e vírus da gripe, de mapa 48h, de testes de gravidez e a medição da pressão arterial. Administram-se, ainda, vacinas, injetáveis subcutâneos e injetáveis intramusculares. Além de todos estes serviços, dispõem de uma consulta de nutrição semanal em parceria com a EasySlim.

Faz parte de um grupo de outras 6 farmácias, das quais fazem parte a Farmácia Confiança (Paredes), Farmácia Confiança (Penafiel), Farmácia Ribeiro (Lousada), Farmácia Gondarém (Lousada), Farmácia da Foz (Porto) e Farmácia Picoense (Açores).

A equipa é constituída por duas farmacêuticas- Dra. Beatriz Carvalhinho (Diretora Técnica) e Dra. Joana Fernandes- e por dois técnicos de farmácia- Daniela Bessa e João Rocha. Ocasionalmente, recebemos a ajuda da técnica de farmácia Joaquina Sousa.

2-Cronograma e sua explicação

Tabela 4- Cronograma das atividades desenvolvidas no estágio em farmácia comunitária.

Atividades desenvolvidas	Maio	Junho	Julho	Agosto
Efetuar, rececionar e conferir encomendas				
Armazenamento de medicamentos e outros produtos de saúde				
Controlo de prazos de validade				
Realização e regularização de devoluções				
Gestão de reservas				
Recolha e devolução à Valormed				
Medição de parâmetros bioquímicos				
Dispensa de medicamentos e produtos de saúde com supervisão				
Dispensa de medicamentos e produtos de saúde de forma autónoma				
Formações				
Preparação de medicamentos manipulados				
Processamento de receituário e faturação				
Registo de psicotrópicos e estupefacientes				

Durante todo o período de estágio estive envolvida ativamente em todas as atividades elaboradas e desempenhadas pela farmácia, com o apoio e suporte do sistema SIFARMA.

Numa fase mais inicial, estive, essencialmente, no *backoffice*, tendo logo começado pela receção e conferência de encomendas diárias, diretas e instantâneas, muitas vezes associadas a algum tipo de reserva, permitindo-me um contacto desde cedo com a gestão das mesmas. Após a conferência destas, estava encarregue do seu armazenamento manual de acordo com as regras estabelecidas na farmácia- Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica atrás do balcão e Medicamentos Sujeitos a Receita Médica nas gavetas organizados por ordem alfabética, com separação de medicamentos genéricos, marcas e estupefacientes e psicotrópicos. Tudo isto permitiu ir-me familiarizando com as substâncias ativas, associar as marcas aos respetivos componentes, bem como perceber os medicamentos que tinham mais saída, fazendo uma associação com as patologias mais frequentes na farmácia, tendo em conta o público geral.

Mensalmente era realizada a gestão dos prazos de validade, com marcação dos produtos que estavam em vias de expirar. Na mesma esporadicidade, no fim de cada mês, fiz o processamento do receituário e da faturação, com separação de receitas e de documentos de complementaridade por entidade participante e respetivo anexo das mesmas ao resumo de lotes, verbete e fatura, com posterior envio de toda a documentação para as entidades competentes. De igual forma contactei com o registo dos psicotrópicos e estupefacientes, com o envio mensal ao INFARMED da cópia de receitas manuais e do registo de saídas e com a impressão mensal com mapa de balanço dos psicotrópicos e benzodiazepinas.

Pontualmente, foi-me permitida a preparação de manipulados, mais especificamente a solução de Minoxidil 5% com 0,5% de melatonina e 2% de cafeína, a solução de Minoxidil a 2% com 0,5% de melatonina e 2% de cafeína e veículo para as soluções orais. Além da preparação de manipulados, estive de igual modo envolvida na medição de parâmetros bioquímicos, como a tensão arterial e a glicémia e nas recolhas e devoluções à Valormed.

Muitas vezes associados a erros de encomenda ou a prazos de validade expirados, realizei devoluções e regularizei as mesmas, após a receção da nota de crédito por parte da entidade a que foi devolvido o produto.

Numa fase em que já tinha contactado com todas as tarefas e funções supracitadas, iniciei o atendimento. Inicialmente, comecei por visualizar atendimentos, de forma a enquadrar-me mais com o SIFARMA no módulo de atendimento. Ao fim de uma semana realizava atendimentos com supervisão e ao fim de quinze dias iniciei o atendimento de forma autónoma. Durante o atendimento dispensei MSRM, MNSRM e outros produtos de saúde. Durante o atendimento, houve um predomínio de receitas eletrónicas desmaterializadas, porém também dispensei receitas manuais e eletrónicas materializadas que exigiram uma atenção especial no sentido de ser obrigatório o cumprimento de determinados requisitos. Exigindo ainda mais atenção, dispensei psicotrópicos e estupefacientes.

Apesar da farmácia dispensar medicamentos hospitalares, não tive oportunidade de realizar a sua dispensa.

Ao longo do estágio foram surgindo oportunidades de formações direcionadas para a farmácia comunitária e aconselhamento farmacêutico, listadas na tabela 5.

Tabela 5- *Formações realizadas durante o estágio em farmácia comunitária.*

18/05/2023	Cantabria Labs.
25/05/2023	ISDIN.
27/06/2023	Tratamento das Infecções Vulvovaginais: Novas Abordagens Terapêuticas.
27/07/2023	Vichy, Cerave e Dercos.
24/08/2023	Tillman.

3- Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Prescrição de magnésio

Contextualização: No mês de julho surgiu uma prescrição de uma paciente contendo uma embalagem de malato de magnésio de determinada marca. Após se verificar que não tínhamos o presente suplemento em *stock*, pesquisou-se sobre o mesmo no SIFARMA e apercebi-me que se tratava de um suplemento cuja venda em farmácia não estava disponível, pois não obtive resultados para a minha pesquisa. Desta forma, surgiu-me o desafio de encontrar um suplemento similar ao que estava prescrito.

Desenvolvimento: O magnésio é o segundo catião mais abundante no corpo humano (27, 28), envolvido em múltiplos processos biológicos, metabólicos e bioquímicos (27,29). É o principal cofator enzimático e participa na síntese proteica, de ácidos nucleicos e de energia (28), na transmissão nervosa, no equilíbrio eletrolítico, regula o ritmo cardíaco e desempenha tarefas na manutenção da função neuromuscular (29), importante para a manutenção da massa muscular, força física e marcadores inflamatórios (27). Apresenta uma distribuição maioritária ao nível do osso (50-60%), músculo (30%) e cérebro (10-20%) (29).

Apesar da importância que desempenha em múltiplas funções fisiológicas, nos dias de hoje, a deficiência neste mineral é um problema da população em geral (27), acarretando riscos para o desenvolvimento de patologias físicas e mentais (29). A dose diária recomendada de magnésio varia conforme a idade e o sexo e, idealmente, situa-se entre 310-320 mg para a mulher adulta e os 400-420 mg para o homem adulto (28). Caso não se consiga obter estes valores diários, ao fim de algum tempo manifestam-se sintomas como irritabilidade, fraqueza muscular, fadiga, dor de cabeça, ansiedade e cãimbras. Reduzidos valores deste oligoelemento podem resultar de uma ingestão reduzida, mas também podem estar relacionados com a ingestão de certos fármacos (diuréticos, antibióticos e IBP), hipernatremia, hipercalcemia, ingestão de álcool e cafeína e certas patologias (Diabetes *mellitus* tipo II, síndrome metabólico, osteoporose, distúrbios gastrointestinais e distúrbios cardiovasculares) que irão diminuir a absorção de magnésio. Esta baixa na absorção também pode estar correlacionada com a idade, menopausa e a gravidez (29).

De forma a contrariar esta carência, este micronutriente pode facilmente ser obtido através de uma alimentação rica em cereais integrais, vegetais de folhas verdes e nozes (28, 29). Uma outra forma de se conseguir esta obtenção é através da ingestão de água dura (29). Quando a alimentação não é capaz de suprimir estas necessidades pode-se recorrer ao uso de suplementos.

Os suplementes de magnésio podem conter este catião na forma de sais inorgânicos ou orgânicos. Enquanto os primeiros são mais facilmente dissociáveis e mais acessíveis, os segundos apresentam uma maior absorção (28).

O malato de magnésio, prescrito à paciente em questão, é um sal orgânico. Resulta da junção do magnésio com o ácido málico, um intermediário do ciclo de *Krebs*, fundamental para a produção de energia (30). Conjuntamente com o magnésio, que tem um papel preponderante na ativação do ATP, vão exercer uma função preponderante no fornecimento de energia para que haja a contração e relaxamento muscular (28, 31).

Visto que o medicamento em questão não estava disponível optamos por recomendar outro na forma de ampolas, que fornecem entre 246 e 369 mg de magnésio por dia, dependendo se a administração é feita duas ou três vezes ao dia, respetivamente (32). Sabendo que o malato de magnésio prescrito, fornece 345 mg de magnésio, conseguimos encontrar uma dosagem similar e fornecer a Dose Diária Recomendada (33). Adicionalmente, o magnésio no suplemento por nós proposto apresenta-se na forma de cloreto, sal orgânico, pelo que será mais facilmente absorvido (34). É de constar que existe uma diferença na forma farmacêutica, porém a paciente referiu que não tinha preferência pelo tipo da mesma.

Conclusão: Para terminar, esta atividade demonstra que muitas vezes somos confrontados com erros de prescrição que devem ser resolvidos, no momento da dispensa, pelo farmacêutico, sem a necessidade de estabelecer qualquer contacto com o médico.

Atividade 2: Síndrome geniturinária na menopausa

Contextualização: No mês de julho surgiu ao balcão uma senhora na menopausa que pretendia comprar uma embalagem de um creme vulvovaginal contendo clotrimazol. Perante o seu pedido, foi questionada quanto à sua sintomatologia no sentido de se perceber se estaria a fazer uma correta automedicação, pelo que nos respondeu que já utilizava este medicamento, continuamente, há vários meses pois constantemente sentia desconforto e irritação vaginal, bem como dor durante a atividade sexual. Partilhou que achava que estava perante um caso de candidíase vulvovaginal, não relatando qualquer sintomatologia adicional e demonstrando-se bastante relutante em consultar um médico.

Desenvolvimento: A candidíase vulvovaginal é uma infeção fúngica que atinge cerca de 75% das mulheres em idade fértil (35). Em 90% destes casos há a proliferação de *Candida albicans* (36), agente comumente envolvido em infeções não complicadas (37), requerendo tratamento com formulações tópicas de clotrimazol, antifúngico de escolha no alívio sintomático intravaginal e vulvar (35). Em termos sintomáticos manifesta-se por inchaço, vermelhidão (38), comichão, irritação e ardor na zona vulvovaginal. Pode ainda surgir corrimento vaginal cremoso, esbranquiçado e espesso, bem como, dispareunia (36). Esta sintomatologia é comum a uma série de outras patologias ou condições, como é o caso das manifestações pós-menopausa (39).

A menopausa assinala o fim da função reprodutora é marcada por um conjunto de eventos reprodutivos (períodos de amenorreia) e flutuações hormonais (especialmente de estrogénio) (39,40) que culminam num fenómeno denominado de síndrome geniturinária (39).

A síndrome geniturinária resulta do decréscimo do fluxo sanguíneo local, como resultado do declínio de estrogénio, com diminuição da espessura, da elasticidade e da lubrificação do epitélio vulvovaginal, acompanhado de alterações do pH e da flora local (39). Há, assim, uma atrofia vulvovaginal com ocorrências de irritação e dispareunia que podem facilmente ser confundidas com um caso de candidíase (41). Na ausência de tratamento esta síndrome tende a progredir, pelo que a intervenção poderá ser feita com terapêutica hormonal sistémica, ospemifeno oral ou estrogénios tópicos vaginais após consulta médica (40). Quando não está presente uma prescrição médica e aquando da existência de queixas por parte do doente podem ser aconselhados lubrificantes e hidratantes íntimos (39).

A senhora em questão, estando já na menopausa, apresentou queixas bastante mais condizentes com esta síndrome do que, propriamente, com uma candidíase vulvovaginal. Assim sendo, a nossa intervenção passou por, numa primeira fase, consciencializar a paciente a consultar um médico, e numa segunda fase a utilizar um hidratante vulvar e vaginal, que se têm revelado bastante seguros e eficazes no controlo sintomático (42). São, maioritariamente, constituídos por água para que haja uma reidratação da mucosa (43) e por polímeros sintéticos ou naturais que promovem a adesão da água. Contêm, também, ingredientes que vão controlar a viscosidade, de forma a aumentar o tempo de contacto, e o pH (43) para que se mantenha acidez e se acautele a proliferação fúngica e bacteriana (42).

Desta forma, a utente concordou em levar consigo um hidratante vaginal, cuja administração deveria ser feita três vezes por semana, formulado à base de compostos hidratantes, lubrificantes, humectantes e de polímeros bioadesivos. De acrescentar que a sua formulação em creme iria permitir um maior tempo de contacto (44). Levou, também, um hidratante vulvar de aplicação bidiária rico em ingredientes hidratantes e emolientes que iriam aliviar a irritação e o prurido (45). Ao fim de algumas semanas a senhora retornou à farmácia relatando um alívio sintomático, tendo o aconselhamento sido feito com sucesso.

Conclusão: Para terminar, esta atividade demonstra a importância do farmacêutico na educação da população e na promoção da automedicação segura e responsável. Evidencia, ainda, o quanto importante é conhecer o historial clínico no momento do aconselhamento e como pequenas correções podem impactar positivamente a qualidade de vida e as relações interpessoais do doente.

Atividade 3: Multivitamínicos de uso pediátrico

Contextualização: Em agosto surgiu ao balcão uma mãe de uma criança de 3 anos a solicitar aconselhamento de um multivitamínico infantil, pois o seu filho demonstrava relutância na hora das refeições, recusando os alimento independentemente de se já havia sido ou não introduzido na sua dieta, estando, assim, receosa de que se desenvolvesse uma carência alimentar.

Desenvolvimento: A esquiva na hora da alimentação é um comportamento comumente encontrado em crianças e que tende a desenvolver-se entre os 2 e os 3 ano de idade apesar da temporariedade (46). As causas não estão completamente esclarecidas, podendo compreender fatores intrínsecos à criança, como a personalidade, ou fatores relacionados com o ambiente que a rodeia, como a pressão exercida para comer (47). No geral, manifesta-se por falta de interesse e prazer em comer, seletividade alimentar e alguma relutância em experimentar novos sabores e texturas (46,48,49). Como resultado, tem-se uma dieta limitada em termos de quantidade e variedade nutricional (48,49) que pode originar deficiências nutricionais e baixo peso (49,50) que comprometem o desenvolvimento físico, social e mental (50,51), daí a importância de intervir precocemente (52).

Aos 3 anos de idade, a criança encontra-se num momento de desenvolvimento intensivo, com exigências nutricionais que permitem acompanhar essa fase. Caso não haja a satisfação dessas exigências poderá influenciar negativamente a saúde infantil, estando mais suscetível a infeções e outras doenças, (47,53) e impactar a vida adulta (51). Assim, perante este comportamento é importante ponderar o uso de suplementação para que haja um correto aporte nutricional, especialmente de minerais e vitaminas, nutrientes comprometidos na maioria dos casos (50,52).

Portanto, esta mãe foi, primeiramente, aconselhada a consultar um médico em caso de persistência deste comportamento (49,54), e de seguida recomendou-se a compra da solução oral enriquecida com Geleia Real, com indicação de uso de 5 ml em casos de falta de apetite e como suporte ao crescimento e desenvolvimento (55). Esta formulação contém frutoligossacáridos e galactoligossacáridos com ação prebiótica para o correto funcionamento intestinal, pois tratam-se de situações onde, maioritariamente, há um reduzido aporte de fibras devido à negação pelo consumo de frutas e vegetais (49,52,55). Possui, também, vitaminas do complexo B (B1, B2, B3, B5, B6, B9 e B12) para ajudar na função cognitiva, vitamina D como reforço do sistema imunitário e vitaminas A, C e E com ação antioxidante. Quanto aos minerais contém crómio, ferro, iodo, selénio, cobre, manganês, zinco e potássio, importantes na manutenção de um correto metabolismo, ação antioxidante, produção de energia e funções cognitiva e motora (51,55).

Conclusão: Para terminar, o caso acima descrito expressa a importância da educação dos pais sobre como e quando agir perante certos comportamentos infantis pois quanto mais cedo se atuar, menor será o impacto na fase pediátrica e na vida adulta.

Atividade 4: Rastreio urinário recorrendo ao URIT-31

Contextualização: Em agosto foi realizado um rastreio urinário de forma a oferecermos gratuitamente aos utentes um serviço de saúde que permitisse rastrear e a monitorizar patologias muitas vezes subdiagnosticadas.

Desenvolvimento: O URIT-31 é um equipamento que se baseia em técnicas de reflectância após reação colorimétrica em tira reativa (56) que nos permite obter resultados, semi-quantitativos e relativamente sensíveis (57), de pH, nitritos, glucose, proteínas, cetonas, urobilinogénio, bilirrubina, densidade, leucócitos, eritrócitos e vitamina C em 60 segundos (58). Em função dos resultados permite-nos monitorizar a função renal e o trato urogenital, bem como diagnosticar e rastrear outras patologias, como diabetes *mellitus* (57,59), com relativa rapidez, facilidade, confiabilidade e acessibilidade (56,60).

Aquando da marcação do rastreio, os doentes foram informados quanto à necessidade de uma boa colheita, coletando sempre o jato intermédio com prévia higienização. As amostras foram mantidas à temperatura ambiente e analisadas em 30 minutos para minimizar interferências e contaminantes (56). Foi ainda elaborado um panfleto para divulgação do rastreio (Anexo 5), uma postagem nas redes sociais (Anexo 6) e um boletim (Anexo 7) onde conseguíssemos registar todos os sintomas, sinais de alerta e informações pertinentes para a análise urinária.

Foram avaliados 10 utentes e os resultados deste rastreio estão apresentados na tabela 6:

Tabela 6- Resultados da análise urinária.

Utente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Leucócitos (células/ μ L)	0	125	0	70	0	0	0	0	125	500
Cetonas (mmol/L)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Nitritos	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
Urobilinogénio	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Bilirrubina (μ mol/L)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Proteínas (g/L)	0	0	0	0	0	0	0	0,3	0	0
Glucose (mmol/L)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	≥ 55
Densidade	1,015	1,015	1,020	1,025	1,015	1,030	1,020	1,025	1,015	1,020
Eritrócitos (cél/ μ L)	0	0	0	10	0	0	0	0	0	0
pH	5,0	5,0	6,0	5,5	6,5	5,5	7,0	5,5	7,0	5,5
Vitamina C (mmol/L)	0	0	0	0	0,6	0	0	0	0	0
Observações	1	2	-	-	-	-	-	-	3	4

¹ Terapêutica com anticoagulantes; Insuficiência renal crónica.

² Infecção urinária, 15 dias antes do rastreio, com terapêutica com fosfomicina 3 g. Retenção de líquidos; Micções curtas; Infecções urinárias recorrentes.

³ Grávida; Sensação de peso no fundo da bexiga.

⁴ Diabética.

No geral, a maioria dos parâmetros encontravam-se dentro dos valores de normalidade. Porém tiveram de ser realizadas algumas intervenções seguidamente listadas:

- Na utente 2 foi detetada leucocitúria, porém sabíamos de antemão que ela teve uma infeção urinária quinze dias antes do rastreio, tendo já realizado a devida antibioterapia. Foi recomendando o uso de suplementos à base de arando-vermelho, fruto rico em proantocianidinas que impedem a adesão das bactérias ao epitélio urinário, devido às infeções recorrentes. Não havendo qualquer outro valor alterado e nem sinais de alerta, foi aconselhado que consultasse um médico no sentido de resolver o edema dos membros inferiores que poderia estar por detrás do reduzido volume de urina (60).
- A utente 4 apresentava leucocitúria, nitritos e hematúria, indicativos de infeção urinária. Estando assintomática, muito possivelmente estávamos perante uma infeção do trato urinário inferior, cujo agente etiológico mais provável é a *Escherichia coli*, uropatógeno gram negativo redutor de nitratos, mais comumente encontrado neste tipo de infeções (60). Apesar de não haver qualquer sintoma ou sinal de alerta, a utente foi encaminhada para o médico no sentido deste decidir a necessidade de antibioterapia e análises complementares. Foi-lhe aconselhada iniciar suplementação com arando-vermelho para minimizarmos a possibilidade de surgir sintomatologia e prevenirmos a progressão da infeção. Foi ainda indicado que poderia realizar esta suplementação como profilaxia em caso de infeções recorrentes (61).
- A utente 8 apresentava proteinúria, indicando que foi atingido o limiar de 150 mg de proteínas excretadas por dia (59). Não referiu outro problema de saúde ou sintoma e foi prontamente reencaminhada para o médico para pudesse ser feito um despiste da causa desta alteração (60).
- A utente 9 apresentava leucocitúria e um pH urinário de 7, meio bastante propício ao desenvolvimento bacteriano. Apresentava queixas de sensação de peso no fundo da bexiga, sinal de que esse desenvolvimento já poderia estar a acontecer. Tratando-se de uma grávida foi aconselhada a consultar um médico o mais rápido possível de forma a minimizar o surgimento de sintomas e prevenir complicações na gravidez (60).
- A utente 10, uma doente diabética, apresentava leucocitúria bastante acentuada e glicosúria. Perante este valores foi rapidamente encaminhada ao médico pois estamos perante um caso de diabetes não controlada associada a um processo inflamatório (60).

Assim, apenas os indivíduos supracitados foram referenciados ao médico, visto tratar-se de uma técnica que por si só não permite fazer um diagnóstico definitivo e está sujeita a interferências, especialmente de agentes redutores que podem afetar as oxidações que ocorrem na tira (56,62).

Conclusão: Em suma, esta atividade revela a importância do farmacêutico no rastreio de patologias subdiagnosticadas e na triagem da população quanto à necessidade de consultar um médico, evitando a sobrecarga de hospitais e centros de saúde.

Parte 2. Temas de desenvolvimento

TEMA 1- Uso do latanoprost na alopecia induzida pela quimioterapia (AIQ) nas pestanas

1. A quimioterapia e seus efeito indesejáveis

Com o avançar dos anos tem-se verificado cada vez mais um aumento do número de doentes com cancro, estimando-se um aumento desta tendência com o atingimento global de 24 milhões de pessoas no ano de 2024 (63).

O tratamento do cancro é, ainda, um grande desafio clínico, visto que no seio do reduzido leque de terapêuticas disponíveis (que variam entre tratamento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia) é essencial uma escolha bastante ponderada, pois nem todas as terapêuticas disponíveis são aplicáveis ao tumor em questão (64). Além disso, no geral, têm baixa especificidade tumoral e um elevado perfil de toxicidade que resulta no surgimento de várias reações adversas e efeitos secundários que podem adquirir cronicidade e prolongar-se até depois da cura (65). Desta forma, é muito importante ponderar a relação benefício-risco tendo em conta o perfil do doente (64).

As reações indesejáveis mais comumente encontradas podem ser manifestações psicológicas e manifestações físicas (66).

De destacar, as reações gastrointestinais podem variar entre manifestações de fácil resolução como os vômitos e as náuseas, controláveis com antieméticos, amplamente utilizados em protocolos de quimioterapia (64), a condições mais difíceis de gerir como a disfagia, a diarreia, a dor e a ulceração que podem acarretar problemas de má absorção, perda de peso e anemia, expondo o doente ao risco aumentado de infeções (64, 67). Existe comprometimento renal e hepático devido ao grande envolvimento destes órgãos na excreção e metabolização, respetivamente, estando expostos a elevadas concentrações de quimioterápicos (67). Apesar da falta de elucidação quanto ao mecanismo de toxicidade, também é comum encontrar danos ósseos e musculares (64), e já mais esclarecidos tem-se os danos cardiovasculares e hematológicos (65). Aquando do envolvimento do sistema nervoso vão-se encontrar decréscimos na função cognitiva, como resultado do dano ao nível do sistema nervoso central (64), e neurotoxicidade devido ao envolvimento do sistema nervoso periférico, com sinais de confusão, parestesia das extremidades e alterações sensoriais e nos reflexos (67). A longo prazo, alguns tratamentos podem apresentar ototoxicidade, danificar as gónadas com o surgimento de casos de infertilidade masculina e feminina e afetar o folículo piloso surgindo casos de alopecia (65, 68).

As taxas de cura do cancro vêm aumentando nos últimos anos, estando nos 80% nas crianças e nos 67% nos adultos. Esta informação aliada ao esperado aumento da esperança média de vida

ressaltam a importância das pessoas viverem com qualidade (67), pelo que cada vez mais se enfatiza a necessidade da descoberta de novos quimioterápicos, mais específicos e com menor perfil de toxicidade, e novos adjuvantes mais eficazes e com menos efeitos secundários que permitam o controlo eficaz das reações indesejáveis (64,65,66).

2. Alopecia induzida pela quimioterapia nas pestanas

2.1. O folículo piloso

O folículo piloso (**Fig.1**) trata-se de uma estrutura anexa da pele com funções de proteção e termorregulação.

Encontra-se inserido na derme, com a haste exteriorizada na zona da epiderme (69).

Estruturalmente pode ser dividido em quatro secções: o infundíbulo, o istmo, a região suprabulbar e o bulbo capilar.

O infundíbulo localiza-se entre a glândula sebácea e a epiderme, permitindo a abertura do canal para o exterior.

O istmo inicia-se junto ao músculo eretor do pelo e contém uma estrutura denominada de protuberância folicular (PF), cuja função é no envolvimento da produção de queratinócitos que irão fazer parte da matriz e da epiderme.

A região suprabulbar contém várias camadas concêntricas que formam a bainha radicular interna (BRI) e a bainha radicular externa (BRE) distintas nas proteínas adesivas e estruturais que as compõem.

O bulbo capilar contém a papila dérmica (PD), rica em fibroblastos onde se dará a receção dos sinais de crescimento, contém a matriz, rica em queratinócitos que se dividem rapidamente e se diferenciam em células da BRI e BRE, e contém melanócitos responsáveis pela coloração capilar.

Todas estas estruturas estão envolvidas pela bainha de tecido conjuntivo constituída por mastócitos, terminações nervosas e uma rede vascular (68).

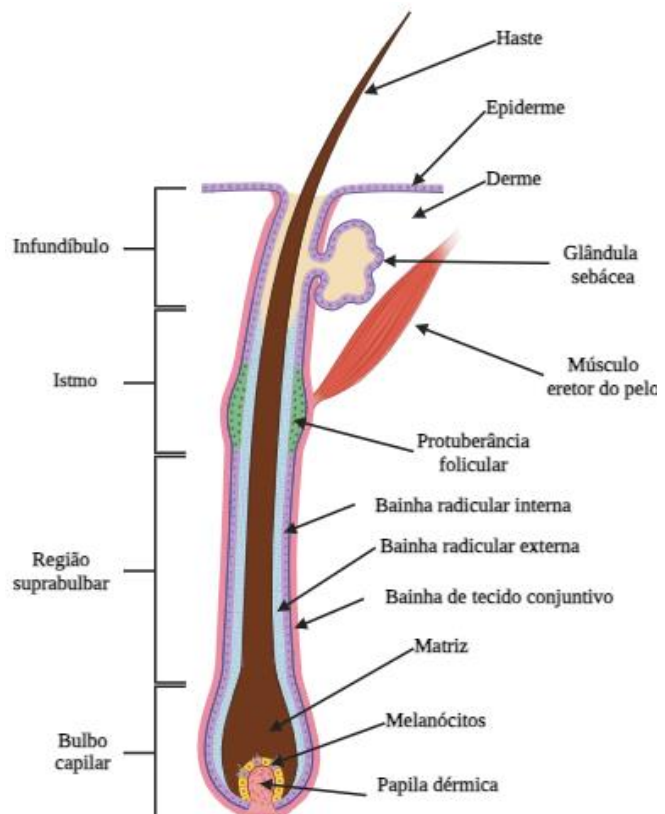


Figura 2- Estrutura do folículo piloso.

2.2. Ciclo capilar

A morfogénese do folículo piloso é um processo dividido em 3 fases constantes, devidamente delimitadas temporalmente: catagénese, telogénese e anagénese (69). Contrariamente ao couro cabeludo, as pestanas apresentam um ciclo capilar com alterações ao nível da duração de cada uma das fases (70).

A catagénese (fase de regressão) dura cerca de 15 dias (70) e consiste na paragem de crescimento do pelo (69). É marcada pelo fim da síntese de melanina, ficando a haste cada vez menos pigmentada, e pelo início da apoptose dos queratinócitos na BRE, BRI e, especialmente, na matriz. Neste processo apoptótico há o envolvimento de vias como *transforming growth factor beta/ bone morphogenetic protein*, *Wnt*, *epidermal growth factor*, *tumour necrosis factor*, *fibroblast growth factor* e *Hedgehog*, preponderantes para a manutenção da integridade tecidual (68,71). Ao nível da PD há a expressão de Bcl-2, proteína anti-apoptótica que impede a morte celular nesta zona havendo apenas uma diminuição do seu volume. As células da PD iniciam a sua migração para a zona da PF de forma a garantir a continuidade do ciclo (68,69).

A telogénese (fase de repouso) dura cerca de 4 a 9 meses (70) e contrariamente ao que o nome indica trata-se de uma fase de elevada atividade celular com a síntese de fatores de regulação (69), como antagonistas das vias de sinalização supracitadas produzidos na PD que previnem o início da anagénese. À medida que a concentração destes compostos cai e que as células da PD vão interagindo com a PF, há uma ativação celular e o início da anagénese (68).

A anagénese (fase de crescimento) decorre durante 4 e 10 semanas (70) e trata-se de uma fase de elevada atividade mitótica, com proliferação dos queratinócitos da matriz no sentido ascendente (69,71). Esta proliferação prolonga-se até à BRI de forma a criar um suporte estrutural e direcionar o crescimento do pelo (69). Além disso, verifica-se uma elevada taxa de melanogénese (68). Nesta fase há a formação da haste completa e por quanto mais tempo se prolongar esta fase, maior será o comprimento do pelo (69).

Em suma, nem todos os folículos pilosos se encontram na mesma fase do ciclo (72).

2.3. Fisiopatologia

Cerca de 65% dos doentes oncológicos sob tratamento quimioterápico vão desenvolver alopecia ou alterações na textura, crescimento, cor e densidade capilar, ao fim de alguns dias ou semanas após início da quimioterapia (63,66). Esta condição trata-se de uma forma de alopecia extrema com o frequente envolvimento das pestanas (73).

Os quimioterápicos, de forma a dizimar as células cancerígenas, apresentam mecanismos de ação que visam atuar nas células que se encontram sob intensa divisão e diferenciação, induzido a sua morte com a produção de radicais livres de oxigênio que geram stress oxidativo (73). Devido a esta taxa metabólica aumentada, estas células tornar-se-ão mais suscetíveis a este stress que irá causar um aumento pronunciado da sua apoptose (68).

Porém, estas terapêuticas também irão atuar ao nível das células saudáveis com padrão de diferenciação semelhante, como é o caso dos queratinócitos e dos melanócitos na fase anagénica e telogénica do ciclo capilar das pestanas, que compreende a grande maioria dos folículos pilosos (70). Isto explica a queda extrema das pestanas, pois muitas das vezes, apresentam taxas de divisão mitótica superiores às das células cancerígenas, estando ainda mais suscetíveis aos efeitos adversos dos quimioterápicos. Apesar de serem células que toleram relativamente bem o stress oxidativo, quando os radicais livres de oxigênio apresentam origem exógena, as células da matriz tornam-se mais suscetíveis à apoptose. De acrescentar que, sendo a região do bulbo bastante vascularizada, a irrigação sanguínea vai aumentar a exposição da matriz aos quimioterápicos (68,73).

A extensão da queda das pestanas vai depender de fatores intrínsecos à pessoa, como a idade, estado nutricional e a presença de outras comorbilidades (74), e de fatores extrínsecos como a dose, a via de administração, sendo que a via intravenosa aumenta a probabilidade de AIQ comparativamente à via oral, e o regime terapêutico, que caso implique o uso combinado de fármacos quimioterápicos, vai acentuar a queda, apesar de uma maior eficácia e de uma menor probabilidade de desenvolvimento de resistência (68,74). Além disso, o tipo de fármaco administrado também terá influência, havendo relatos de que ocorre alopecia em 10-50% dos casos onde o tratamento é feito com antimetabolitos, 60-100% caso seja feito com inibidores da topoisomerase, em 80% dos tratamentos com fármacos antimicrotúbulos e 60% dos casos com agentes alquilantes (63).

Apesar de reversível ao fim de um período entre 3 e 6 meses (68), podem ocorrer casos de alopecia permanente, especialmente na população pediátrica (73).

2.4. Impacto na qualidade de vida do doente

Transversalmente ao efeito protetor das pestanas, reside o efeito cosmético (75), pelo que a alopecia nesta zona corporal irá impactar a imagem corporal e a autoestima do doente (66), trazendo consequências para as suas relações interpessoais e atividades externas (76).

A AIQ está descrita como um dos efeitos emocionais de gestão mais complicada (66), havendo estudos que após a análise de 179 indivíduos, revelaram que 129 destes admitiram um forte impacto na sua vida social e 101 relataram que foi o efeito indesejável da quimioterapia mais traumático (76). Outros estudos demonstraram a renúncia de um grupo de indivíduos à toma de quimioterápicos se soubessem de antemão que estariam em riscos de desenvolver alopecia (74) e demonstraram que tem um impacto tão grande na vida do doente que algumas senhoras com cancro da mama, admitiram que conseguiriam gerir emocionalmente melhor uma mastectomia do que a alopecia (63).

Todos estes resultados enfatizam o impacto negativo a nível mental destes tratamentos extremamente agressivos, que na maioria dos casos é menosprezado visto que o foco de tratamento é a patologia potencialmente fatal, sendo os efeitos resultantes da mesma ou do seu tratamento colocados de parte pois não têm implicância na mortalidade (66,76).

Deste modo, é importante o estabelecimento de um diálogo aberto e dinâmico entre oncologista, dermatologista e doente com vista a minimizar o stress, a depressão e outras condições do foro psicológico porque podem colocar em causa todo tratamento, pois têm associado um enfraquecimento do sistema imunitário (76).

Atualmente, para o tratamento da AIQ, apenas se encontra aprovado pela *Food and Drug Administration*, o bimatoprost, não tendo qualquer tipo de aprovação pela *European Medicines Agency* (EMA). Temos, assim, uma falta de opções disponíveis, revelando a extrema necessidade da exploração deste mercado de forma a se conseguir proporcionar uma melhor qualidade de vida a estes doentes (70).

3. O latanoprost como opção terapêutica na AIQ nas pestanas

3.1. Mecanismo de ação e as alterações ao nível das pestanas

O latanoprost é um fármaco análogo da prostaglandina $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) (**Fig.2**) aplicado topicamente para o tratamento de hipertensão ocular e de glaucoma de ângulo aberto em adultos e na população pediátrica (**77, 78**).

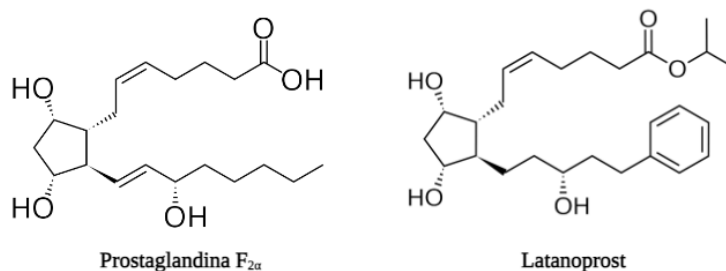


Figura 3- Analogia estrutural entre a $PGF_{2\alpha}$ e o latanoprost.

A nível ocular, as prostaglandinas endógenas são produzidas pelas células do corpo ciliar e da íris e são libertadas quando ocorre dano tecidual, estando a $PGF_{2\alpha}$ envolvida na diminuição da pressão intraocular (**79**). Desta forma, foram obtidos análogos sintéticos de forma a tratar as condições supracitas.

O latanoprost é um agonista seletivo dos recetores FP das prostaglandinas (**78**), expressos em toda a área ocular (**75**), e vai atuar ao nível do humor aquoso, promovendo a sua drenagem. Além disso, vai acelerar o fluxo do mesmo e diminuir a resistência à sua drenagem (**78,79**).

As células da PD e da BRE também expressam recetores da $PGF_{2\alpha}$, estando suscetíveis ao efeito dos seus análogos sintéticos (**75**), pelo que desde que se implementou um uso do latanoprost se começaram a descrever casos de hipertricose nas pestanas, conjuntamente com a alteração da sua espessura, cor e comprimento, questionando-se o uso *off-label* deste fármaco no tratamento da AIQ nas pestanas (**63,75,78**).

O mecanismo por detrás destas modificações não se encontra completamente elucidado (**80**), mas pensa-se que possam estar envolvidos os seguintes fenómenos:

- As pestanas encontram-se, maioritariamente, na fase telogénica. Estando descritos casos de aumentos quantitativos das mesmas, um possível mecanismo explicativo pode ser o estímulo anagénico, fazendo com que a maioria dos folículos, anteriormente telogénicos, passem para a fase de crescimento (**81**).
- Estudos demonstram um aumento da espessura e do comprimento das pestanas que se pode dever a um estímulo da proliferação dos queratinócitos (**82**), ricos em recetores FP, e/ou haver um prolongamento da fase anagénica (**83**) devido à falta de estímulo para que cesse (**81**).

- Frequentemente são relatadas alterações na pigmentação das pestanas, possivelmente explicadas pela estimulação da melanogénese como resposta dos melanócitos ao estímulo recebido ao nível dos seus recetores da $\text{PGF}_{2\alpha}$ (83).

Apesar de não haver uma elucidação completa do mecanismo por detrás dos fenómenos anteriormente descritos, o latanoprost tem vindo a ser estudado como opção terapêutica para a alopecia induzida pela quimioterapia, especialmente da zona ocular (84). Os estudos quanto a este possível uso *off-label* têm-se intensificado desde que em 2008, houve a aprovação do bimatoprost 0,03%, um outro análogo da $\text{PGF}_{2\alpha}$ para a resolução deste tipo de alopecia (85).

3.2.Farmacocinética

O latanoprost depois de ser aplicado, começa a diminuir eficazmente a pressão intraocular ao fim de 3-4 horas, efeito que atinge um máximo ao fim de 8-12 horas e se prolonga por 24 horas (78).

Absorção

O latanoprost é um pró-fármaco, ativado após ser hidrolisado em ácido de latanoprost. Este, apresenta lipofilia pelo que é facilmente absorvido topicamente (75).

Distribuição

Após administração tópica, ao fim de 2 horas atinge um pico de concentração no humor aquoso e ao fim de 5 minutos atinge um pico de concentração sistémica (75,78).

Metabolização

A metabolização é hepática, com β -oxidação do ácido de latanoprost, originando os principais metabolitos 1,2-dinor e 1,2,3,4-tetranor, biologicamente inativos (75). Tem um tempo de semi-vida plasmático de 17 minutos (78).

Excreção

Cerca de 88% do fármaco é excretado na urina e 12% é excretado nas fezes (75).

3.3. Segurança e tolerabilidade

O perfil de segurança do latanoprost tem vindo a ser estudado em adultos e crianças (86), desde que começaram a ser reportados efeitos adversos aquando da sua utilização (75). Maioritariamente, tratam-se de reações a nível ocular, como irritação, hiperpigmentação da íris e aumento do fluxo sanguíneo da conjuntiva que tendem a ocorrer numa proporção de 1 a cada 10 pessoas (78).

No geral, apresenta um bom perfil de segurança e tolerabilidade, com um reduzido número de ocorrências de efeitos secundários sistémicos (79), que consistem em náuseas, vômitos, mialgias, artralgias e exacerbação da asma (78,87). Não foram descobertos efeitos teratogénicos nem sobre a fertilidade, e nem se encontram descritas interações medicamentosas, a não ser o desenvolvimento de efeitos paradoxais aquando da aplicação de mais do que um análogo das prostaglandinas (78).

Apresenta uma margem de segurança de cerca de 1000 vezes entre a dose terapêutica e a dose tóxica (35) revelando-se relativamente seguro, inclusive, quando se trata de um uso crónico (82).

3.4. Eficácia clínica

Os primeiros relatos de hipertricose como consequência do uso do latanoprost, datam do ano de 1997 e dizem respeito a um grupo de doentes que estava sob tratamento para o glaucoma e começaram a reportar um conjunto de alterações ao nível das pestanas (75). Desde então, têm sido realizados vários estudos, alguns com resultados promissores quanto à possibilidade do latanoprost poder vir a ser utilizado no tratamento da AIQ (77,86). Apesar de tudo, não se tem verificado uma eficácia superior à do bimatoprost já aprovado pela FDA no tratamento desta condição (79).

Coronel-Pérez *et al.* realizou um estudo envolvendo 54 voluntários e concluiu que, ao fim de um período de 3 a 6 meses de uso de latanoprost 0,005%, 17,5% dos indivíduos analisados apresentavam um crescimento completo das pestanas, 27,5% tinha um crescimento moderado, 30% tinha um crescimento ligeiro e apenas 25% não apresentou qualquer crescimento das pestanas (75). Um outro estudo do mesmo ano, realizado durante quatro meses, concluiu que apenas 3,85% das 26 pessoas analisadas tinham alterações ao nível das pestanas (87). Chiba *et al.*, concluiu que no seio de 75 voluntários sujeitos à administração ocular de latanoprost 0,005%, 33,8% relataram modificações ao fim de 3 meses, 44,4% ao fim de 6 meses e 46,2% ao fim de 12 meses. Ao fim de 1 mês não haviam sinais de alterações ao nível das pestanas (88).

Apesar da publicação de alguns estudos são necessários muitos mais onde se consiga uma amostra de tamanho aumentado, bem como, condições experimentais mais otimizadas, quando às dosagens e tempos de exposição ao latanoprost.

4. Conclusão

A AIQ é uma condição que vai atingir cerca de 65% dos doentes oncológicos, afetando zonas corporais, como as pestanas, trazendo um forte impacto na vida pessoal, social e profissional.

No sentido de contornar esta consequência da terapêutica têm sido investigados vários fármacos, grupo no qual se enquadra o latanoprost, com resultados minimamente promissores.

Apesar de já publicados vários estudos àcerca deste uso *off-label* do latanoprost são necessários muitos mais, devidamente otimizados, onde haja o envolvimento de um grande número de voluntários. É importante testar novas concentrações que se encontrem dentro do perfil de segurança, bem como avaliar vários períodos de exposição. Importa, também, avaliar as consequências do uso crónico, estabelecer um período terapêutico e explorar o mecanismo por detrás das modificações dos folículos pilosos na zona das pestanas, para que se possam testar veículos com diferentes composições que possam vir a melhorar a farmacocinética.

Em suma, uma das tarefas mais importantes passaria pela elaboração de *guidelines* que permitissem a gestão da AIQ com medidas terapêuticas e profiláticas efetivas, visto que é relatado como um dos efeitos mais traumáticos da quimioterapia que pode comprometer toda a terapêutica oncológica e seus resultados.

TEMA 2- Semaglutido (Ozempic®) no tratamento da obesidade

1. A obesidade

A obesidade é uma doença crónica (89) com uma prevalência mundial de 13% (90), atingindo mais a população idosa e a do sexo feminino (91). Caracteriza-se por um conjunto de alterações no tecido adiposo, que resultam na hiperplasia e hipertrofia dos adipócitos (92), como consequência de um longo período temporal de balanço energético positivo devido a uma desregulação entre as calorias ingeridas e as necessárias (93).

O seu diagnóstico é feito tendo por base o Índice de Massa Corporal (IMC), que segundo a Organização Mundial de Saúde, enquadra-se nos padrões de obesidade quando o seu valor é igual ou superior a 30 Kg/m² (91,92). Este cálculo é feito através do quociente entre o peso e a altura (94).

A principal causa desta patologia ainda permanece desconhecida (91), mas pensa-se que pode ter uma origem multifatorial e estar relacionada com uma complexa interação entre fatores ambientais, genéticos, neuroendócrinos, metabólicos e comportamentais (90,92). Apesar desta incompreensão, é de conhecimento geral que o sedentarismo, os transtornos alimentares e os hábitos de alimentação menos saudáveis são fatores de risco ao seu desenvolvimento (92).

O acúmulo de adipócitos vai-se dar na maioria dos órgãos, afetando todos os sistemas (90). Assim, vão surgir dislipidemias visto que há um aumento da produção lipídica. Aquando da hidrólise destes lípidos, os ácidos gordos vão-se depositar ao longo das artérias e do fígado, causando doenças coronárias e esteatose hepática, respetivamente. Assim, estes indivíduos vão estar mais suscetíveis a acidentes vasculares cerebrais, enfarte agudo do miocárdio e ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Há ainda um aumento da resistência à insulina, sob o risco de se desenvolver diabetes *mellitus* tipo 2, devido à resposta inflamatória por parte dos macrófagos que desencadeiam a produção de citocinas pró-inflamatórias que diminuem a resposta insulínica. O acúmulo de gordura vai, também, estar por detrás de stress mecânico, ao nível da faringe cuja obstrução noturna resulta em apneia do sono, ao nível das articulações propiciando estes doentes a desenvolver osteoartrite, ao nível dos rins cuja compressão compromete o seu funcionamento levando ao aumento da pressão arterial e ao nível da zona abdominal que resulta no surgimento de refluxo gastroesofágico que pode evoluir para esofagite de Barrett ou adenocarcinoma do esófago. Ao nível psicológico, a obesidade também terá impacto, no sentido que estamos perante indivíduos frequentemente diagnosticados com ansiedade, depressão e outras patologias do foro psiquiátrico (93,95). Por fim, são frequentemente encontradas alterações na microbiota intestinal, com o aumento do predomínio de estirpes potencialmente patogénicas que podem induzir doença (91).

Sendo a obesidade uma patologia com um forte impacto na morbilidade e na mortalidade é importante atuar o mais precocemente possível de forma a evitar a sua progressão (90). Desta forma, o tratamento primário, segundo as *guidelines*, consiste na adoção de estilos de vida saudáveis, com o aumento da prática de exercício físico aeróbio e anaeróbio, com a escolha de alimentos saudáveis e de menor aporte calórico, com a diminuição das porções e com a adoção de mudanças comportamentais (89,96,97). Porém, estas medidas não farmacológicas tiveram um reduzido impacto na diminuição do IMC a longo prazo, tornando-se complicada e desafiadora a perda de peso (98).

Desta forma, é importante envergar pelo uso de fármacos que sejam efetivamente eficazes no controlo deste problema de saúde pública, de forma que o aumento da esperança médica de vida seja acompanhada por um aumento na qualidade da mesma (96,98).

2. Medidas farmacológicas para tratamento da obesidade

Segundo as “*European Guidelines for Obesity Management in Adults*”, a intervenção farmacológica apenas é recomendada quando estamos perante casos de obesidade com comorbilidades associadas ou quando houve a falha das medidas não farmacológicas (89,98).

A descoberta de medicamentos para o tratamento da obesidade tem sido pautada por falhas constantes (99), visto que na maioria das vezes são descobertos fármacos pouco seletivos o que acarreta um vasto número de efeitos adversos (100). Assim, até ao momento, apenas se encontram aprovados pela EMA, quatro medicamentos para este fim: orlistato, bupropiom/naltrexona, liraglutido e setmelanotida (94,101).

O orlistato atua por uma via periférica através da inibição das lipases pancreáticas que comprometem a absorção lipídica intestinal. É um medicamento com poucas ocorrências de efeitos secundários, que na sua maioria são afeções gastrointestinais, como dor abdominal, esteatorreia, incontinência fecal e urgência para defecar. Devido ao seu mecanismo de ação pode comprometer a absorção das vitaminas lipossolúveis (92, 101,102).

A combinação do bupropiom com a naltrexona foi aprovada pela EMA em 2015 e exercem ação central. O bupropiom é comumente utilizado na cessação tabágica e na depressão por ser um inibidor da recaptção da dopamina e da noradrenalina e a naltrexona é um utilizado no tratamento de alcoolismo crónico devido ao seu antagonismo para os recetores opióides *mu*. Aquando da toma de bupropiom vai haver o estímulo de um grupo de neurónios hipotalâmicos que vão produzir pró-opiomelanocortina (POMC) envolvida na diminuição da fome e aumento do metabolismo e gasto calórico. Como resultado da sua produção, outros intermediários vão levar à produção de β -endorfina que ao atuar no recetores opióides *mu*, vai exercer um *feedback* negativo nos neurónios

responsáveis pela produção de POMC, estimulando a sensação de fome. A naltrexona, ao antagonizar os recetores opióides *mu*, vai descontinuar esta inibição, havendo uma produção aumentada de POMC, com efeitos notórios na supressão do apetite. É uma combinação cujos principais efeitos secundários são dores de cabeça, náuseas, vômitos, confusão e insónia (92, 101, 103,104).

O liraglutido foi aprovado pela EMA em 2015 e atua periféricamente pela ligação aos recetores da hormona *glucagon-like peptide 1* (GLP-1), responsável pelo estímulo da secreção de insulina dependente de glucose, pela inibição da secreção de glucagon dependente de glucose, pelo atraso no esvaziamento gástrico e pela inibição da sensação de fome (92, 105).

A setmelanotida foi aprovada pela EMA em 2021, sendo o medicamento mais recentemente aceite para este fim. Atua via central pois apresenta agonismo seletivo para os recetores hipotalâmicos da melancortina 4, reesponsáveis pela supressão do apetite. Os principais efeitos secundários consistem na dor no local da injeção, diarreia, dor abdominal, dor de cabeça e náuseas (91,94,106).

Todos os fármacos acima mencionados oferecem uma perda de peso moderada (90), além de que apenas o orlistato ajuda o doente no controlo da ingestão calórica, pelo que se deve reforçar a educação quanto à importância e necessidade de manter uma dieta equilibrada visto que são fundamentais boas escolhas alimentares para o sucesso da terapêutica (97).

Assim, devido ao reduzido arsenal terapêutico têm vindo a ser estudados novos fármacos que, por ação central e/ou periférica (101), visam atuar segundo 3 vias farmacológicas: através da diminuição da absorção ou através da supressão do apetite de forma a diminuir o aporte calórico, ou através do aumento do gasto energético que se revelou um mecanismo bastante promissor pois não terá implicância na absorção dos micronutrientes (100).

2.1. Semaglutido (Ozempic®)

O semaglutido (Fig.3) é um agonista dos recetores da GLP-1 devido à analogia de estrutural de 94% que apresenta em relação à GLP-1 produzida endogenamente (107).

Está indicado no tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 conjuntamente com outros antidiabéticos, ou em monoterapia quando existe contraindicação ou intolerância à toma de metformina, não tendo indicação terapêutica aprovada no tratamento da obesidade (108) apesar de estar em avaliação pela EMA desde janeiro de 2021 (94).

Em Portugal é vendido com a denominação de Ozempic ® sob a forma de preparação injetável nas dosagens de 0,25, 0,50 e 1,0 mg (107).

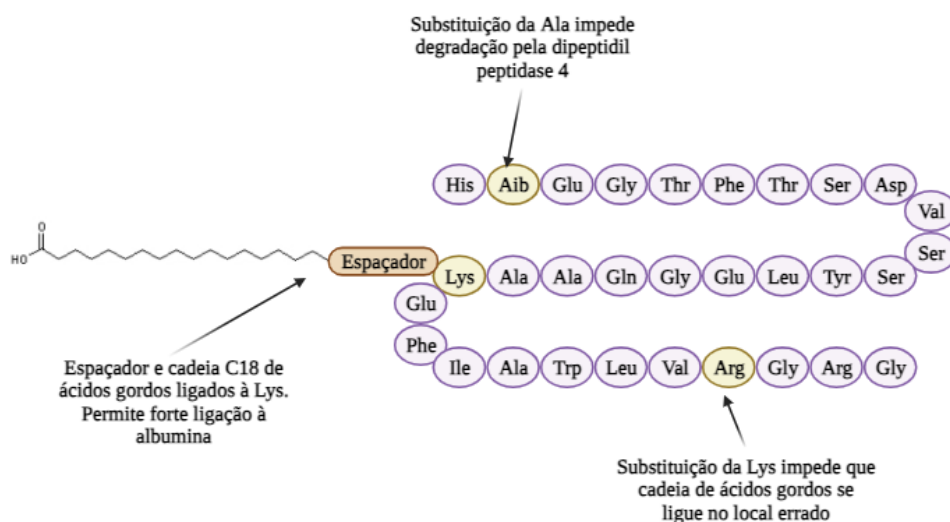


Figure 3- Estrutura do semaglutido (Ozempic®) .

2.1.1. *Glucagon-like peptide 1*

A GLP-1 é uma incretina produzida endogenamente (107), obtida por clivagem proteolítica do proglucagon por enzimas convertases (95,109).

A síntese desta hormona ocorre por ativação periférica ou por ativação central (110). Periféricamente, esta ativação dá-se pelo estímulo gerado nas células enteroendócrinas intestinais (célula L) pela presença de macronutrientes no lúmen após a refeição ou pelo estímulo das células pancreáticas α em caso de hiperglicemia (111). Centralmente, a ativação ocorre através da estimulação dos neurónios do trato solitário como resultado da distensão gástrica após a ingestão de alimentos (109).

A GLP-1 apresenta várias funções fisiológicas (110), pelo que os seus recetores se encontram expressos em vários tecidos como coração, vasos sanguíneos, rins, sistema imunitário, pâncreas e sistema nervoso central (107). Assim, vai ter um efeito cardioprotetor, diminuir a inflamação, aumentar a sensação de saciedade e aumentar a secreção de insulina e diminuir a de glucagon, permitindo, neste último caso, um correto controlo glicémico (112).

2.1.2. Mecanismo de ação do semaglutido na redução do peso

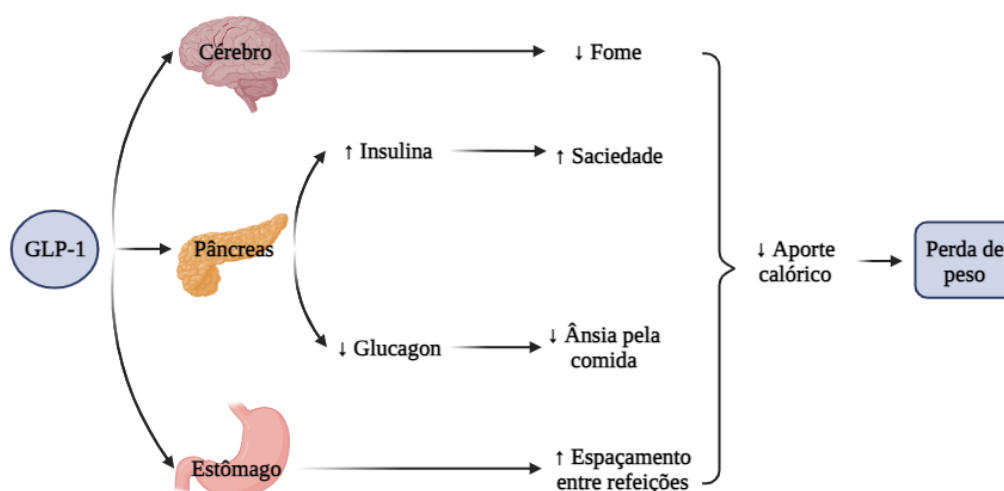


Figura 4- Possível mecanismo de ação do semaglutido na redução de peso.

O semaglutido, sendo um agonista do GLP-1, vai-se ligar aos seus recetores, exercendo os mesmos efeitos (110,111).

O seu efeito anorexígeno (**Fig.4**) é exercido, através da passagem da barreira hematoencefálica que vai permitir a sua ligação às regiões hipotalâmicas do núcleo paraventricular e do núcleo infundibular, onde estão localizados os neurónios responsáveis pela produção de POMP que irá originar uma redução geral do apetite e um aumento da taxa metabólica, tal como já mencionado anteriormente (113,114). Também, vai diminuir a velocidade de esvaziamento gástrico fazendo com que haja um aumento do tempo entre as refeições. Além disso, promovendo a secreção de insulina e inibindo a secreção de glucagon a nível pancreático, vai-se conseguir alcançar uma sensação de saciedade e diminuir a ânsia pela comida, respetivamente (115).

Assim, através do consumo de um reduzido teor de calorias vai ser possível o estabelecimento de um balanço energético negativo permitindo a redução do peso (109).

2.1.3. Farmacocinética

A absorção do semaglutido inicia-se após a injeção subcutânea do fármaco que atinge uma concentração máxima ao fim de 1 a 3 dias. Apresenta uma biodisponibilidade absoluta de 89% e atinge o estado estacionário ao fim de 4 a 5 semanas de administrações de periodicidade semanal. Os dados apresentados mantêm-se aplicáveis independentemente se a administração for realizada na coxa, no abdómen ou no braço (107,112).

Apresenta um volume de distribuição de 12,5 L e circula na corrente sanguínea com um extensão de ligação às proteínas plasmáticas de 99% (107).

Na sua metabolização pensa-se que haja o envolvimento da enzima endopeptidase neutra. De uma forma geral, consiste na clivagem proteolítica da cadeia principal peptídica e na β -oxidação dos ácidos gordos que constituem a cadeia lateral **(107)**.

A sua eliminação dá-se, maioritariamente, através da urina, sendo que 2/3 do fármaco são excretados por esta via e 1/3 do semaglutido é excretado nas fezes. Após a última administração, ainda permanece na corrente sanguínea por cerca de 5 semanas e tem um tempo de semivida de 1 semana, bastante mais elevado, comparativamente com tempo de semi-vida de 2 a 11 minutos da GLP-1 endógena **(107,109)**.

2.1.4. Segurança

O semaglutido é considerado um fármaco relativamente bem tolerado **(94)**. A maioria dos efeitos secundários tratam-se de manifestações gastrointestinais **(116)** transitórias que variam de intensidade leve a moderada **(98)**.

Os efeitos secundários mais comum são as náuseas, podendo também ocorrer manifestações de constipação, confusão, dor abdominal, diarreia, dispepsia, confusão e fadiga **(94)**. Também é frequente a ocorrência de hipoglicémia, especialmente em doentes diabéticos **(107)**.

Rubino *et al.* avaliou os efeitos secundários do semaglutido 2,4 mg de administração semanal durante 68 semanas. Concluiu que dos participantes analisados, cerca de 84,1% sentiu algum tipo de reação adversa gastrointestinal durante o tratamento, porém apenas 13,5% dos indivíduos descontinuaram a injeção subcutânea **(117)**.

Estes efeitos ocorrem essencialmente durante os primeiro 3 meses de tratamento ou aquando há um escalar de dose, mas tendem a diminuir ao fim desse período **(107,118)**.

2.1.5. Semaglutido versus liraglutido

O semaglutido tem-se demonstrado bastante eficaz na redução do peso e do IMC em indivíduos obesos, chegando a obter melhores resultados experimentais do que o liraglutido, o único análogo da GLP-1 aprovado pela EMA na farmacoterapia da obesidade **(119)**. São resultados bastante promissores que chegam a alcançar perdas de peso duas vezes superiores ao liraglutido **(120)**.

Xie *et al.* analisou 23 estudos envolvendo um total de 11 545 indivíduos adultos obesos que foram sujeitos à administração de semaglutido 2,4 mg, semaglutido 1,0 mg, liraglutido 3,0 mg e liraglutido 1,8 mg. Analisando a eficácia na perda de peso, o semaglutido foi o que obteve

melhores resultados, com uma perda de peso média de 12,47 Kg, comparativamente com os 5,24 Kg, 3,74 Kg e 3,29 Kg do liraglutido 3,0 mg, semaglutido 1,0 mg e liraglutido 1,8 mg, respetivamente. Quanto aos efeitos secundários, o semaglutido 2,4 mg foi o fármaco onde se observou mais este tipo de reações, mas quando falamos de reações graves, estas foram mais acentuadas no liraglutido 3,0 mg e no liraglutido 1,8 mg **(121)**.

Além do controlo do peso, o semaglutido tem melhorado grande parte das complicações associadas à obesidade, como a resistência à insulina, o controlo glicémico e o estado inflamatório **(122)**.

Desta forma, o semaglutido tem apresentado resultado bem mais satisfatórios quanto à eficácia, ocorrência de reações graves e controlo de comorbilidades. Apesar de apresentar mais efeitos secundários que o liraglutido, este último apresenta maiores taxas de desistência a meio do tratamento **(117)**. Em termos económicos o semaglutido apresenta um menor custo do que o liraglutido, diminuindo os encargos anuais do estado com a saúde **(122)**.

3. Conclusão

A obesidade trata-se de um grave problema de saúde pública que tem vindo a ganhar força com o avançar dos anos. A sua fisiopatologia não está completamente elucidada, porém, as suas consequências já são do conhecimento de todos, o que enfatiza a necessidade da procura urgente de fármacos que consigam promover a perda de peso mais eficazmente do que as medidas não farmacológicas.

Assim, vários fármacos têm sido estudados, obtendo-se resultados bastante promissores como é o caso do semaglutido, uma análogo da GLP-1 amplamente utilizado no tratamento da diabetes *mellitus* tipo 2. Além da promoção da perda de peso através de um mecanismo central e periférico, apresenta um bom perfil de segurança, uma boa tolerabilidade e um menor custo, comparativamente com fármacos já aprovados, incluindo medicamentos da mesma classe, como é o caso do liraglutido.

Em suma, apesar das demonstrações de eficácia que se tem obtido é importante avaliar o seu uso *off label* no momento da prescrição, de forma que haja uma repartição do medicamento de acordo com os princípios éticos, visto que podemos estar a condicionar o acesso a este fármaco por parte dos doentes diabéticos.

Conclusão global

Ser farmacêutico vai mais além do que ser um mero conhecedor do medicamento. Ser farmacêutico é abraçar os problemas alheios e resolvê-los da melhor forma possível. É um ato de responsabilidade pois temos as vidas de outras pessoas em mãos. Ser farmacêutico é doar-se ao próximo diariamente. E eu tive o privilégio de saber o que isso é.

Foram seis meses onde tive a regalia de poder contactar com duas áreas de intervenção do farmacêutico: a farmácia comunitária e a farmácia hospitalar.

O estágio em farmácia comunitária veio a confirmar que o farmacêutico não é um “mero balconista”. Existe muito trabalho a ser feito atrás do balcão e um grande número de competências que devem estar bem assentes de forma que se possa fazer um melhor aconselhamento. Não basta ser um profissional do medicamento pois, muitas vezes, mais importante que isso, é saber lidar com o doente que temos à frente. É o conjugar das competências de comunicação interpessoal e das competências científicas que vai permitir uma melhor orientação por parte do farmacêutico, o profissional de saúde a quem muitas vezes os doentes recorrem primeiramente.

O estágio em farmácia hospital deu-me a conhecer uma das mais belas áreas de atuação do farmacêutico. Através do contacto com o universo clínico, consegui consolidar conhecimentos adquiridos *à priori*, bem adquirir novas aprendizagens. Apesar do menor contacto com o público, desempenha um papel preponderante na sociedade e na saúde pública através de um trabalho conjunto com a equipa médica e de enfermagem.

De uma forma geral, foi um período de grandes desafios mas, acima de tudo, de enriquecimento ao lado de pessoas que tornaram este primeiro contacto com o que é ser farmacêutico, uma ótima experiência.

Assim, chego ao fim deste estágio, aguardando ansiosamente e de braços abertos tudo o que o futuro me trará.

Bibliografia

1. Grupo Trofa Saúde. O Grupo, 2023. [Online]. Disponível em <https://www.trofasaude.pt/> (acessado em 07/04/2023) .
2. Trofa Saúde Alfena. Hospital, 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.trofasaude.pt/alfena/hospital/> (acessado em 07/04/2023).
3. Trofa Saúde Alfena. Especialidades, 2023. [Online]. Disponível em <https://www.trofasaude.pt/alfena/lista-especialidades/> (acessado em 07/04/2023).
4. Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle. Isoprenalina Tillomed solução de 0,2mg/ml para injeção/infusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-04-2022 pelo INFARMED). Madrid: Laboratorios Tillomed Spain S.L.U. Calle; 2022.
5. Macure Pharma Aps. Isoprenalina Macure 0,2 mg/ml concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 29-09-2022 pelo INFARMED). Dinamarca: Macure Pharma Aps; 2022.
6. Katz PO, Zavala S. Proton pump inhibitors in the management of GERD. J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract. 2010;14(1):S62-6. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11605-009-1015-3>.
7. Mönnikes H, Pfaffenberger B, Gatz G, Hein J, Bardhan KD. Novel Measurement of Rapid Treatment Success with ReQuest™: First and Sustained Symptom Relief as Outcome Parameters in Patients with Endoscopy-Negative GERD Receiving 20 mg Pantoprazole or 20 mg Esomeprazole. Digestion. 2007; 75(1):62–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000101084>.
8. Meyer JC, MacBride-Stewart S, Fadare JO, Abdulrahman Jairoun A, Haque M, Massele A, et al. Key Considerations From a Health Authority Perspective When Proton Pump Inhibitors Are Used to Treat Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Their Implications. Cureus. 2022; 14(11):e31918. Disponível em: <https://doi.org/10.7759/cureus.31918>.
9. Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. Gastroenterology. 2018; 154(2):302–18. Disponível em: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049>.
10. Katz, Philip O. MD, MACG1; Dunbar, Kerry B. MD, PhD2,3; Schnoll-Sussman, Felice H. MD, FACG1; Greer, Katarina B. MD, MS, FACG4; Yadlapati, Rena MD, MSHS5; Spechler, Stuart Jon MD, FACG6,7. ACG Clinical Guideline for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. The American Journal of Gastroenterology. 2022; 117(1):p 27-56. Disponível em: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001538>.
11. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. Am J Gastroenterol. 2013; 108(3):308–28. Disponível em: 308–329. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>.

12. Takeda – Farmacêuticos Portugal, Lda. Pantoc 20 mg Comprimidos gastrorresistentes: resumo das características do medicamento (aprovado em 08-06-2023 pelo INFARMED). Paço de Arcos: Takeda – Farmacêuticos Portugal, Lda; 2023.
13. Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda. Esomeprazol Zentiva 20 mg cápsulas gastrorresistentes, duras: resumo das características do medicamento (aprovado em 30-04-2017 pelo INFARMED). Porto Salvo: Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda; 2017.
14. Rehms WE. Celulite. Manuais MSD edição para profissionais, 2021 [Online]. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-pt/profissional/distúrbios-dermatológicos/infeções-bacterianas-da-pele/celulite?query=Celulite> (acessado em 25-07-2023).
15. Laboratórios Atral, S.A. Penicilina Atral 1 M.U.I. Pó para solução injectável: resumo das características do medicamento (aprovado em 06-05-2022 pelo INFARMED). Castanheira do Ribatejo: Laboratórios Atral, S.A; 2022.
16. J.K.Aronson. Penicillins. Em: J.K.Aronson (ed.), Meyler's Side Effect of Drugs. 16th ed. Amsterdam: Elsevier, 2016, pp.591-611.
17. Merus Labs Luxco II, S.à r.l. Monoket 20 mg comprimido: resumo das características do medicamento (aprovado em 23-09-2022 pelo INFARMED). Luxemburgo: Merus Labs Luxco II, S.à r.l; 2022.
18. Labesfal – Laboratórios Almiro S.A. Metoclopramida Labesfal 10mg/2ml solução injetável: resumo das características do medicamento (aprovado em 03-01-2020 pelo INFARMED). Santiago de Besteiros: Labesfal – Laboratórios Almiro S.A; 2020.
19. Upjohn EESV. Efexor XR 37,5 mg cápsulas de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 26-05-2022 pelo INFARMED). Países Baixos: Upjohn EESV; 2022.
20. Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A. Memantina Farmoz 20 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 11-05-2018 pelo INFARMED). Sintra: Farmoz - Sociedade Técnico Medicinal, S.A.;2018.
21. Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022; 14(21): 4480. Disponível em <https://doi.org/10.3390/nu14214480>
22. Boullata JI, Mirtallo JM, Sacks GS, *et al.* Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022; 46(2): 273-299. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jpen.2306>.
23. BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA. OLICLINOMEL N 7-1000, emulsão para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-07-2006 pelo INFARMED). Sintra: BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA; 2006.
24. BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA. OLICLINOMEL N 4-550, emulsão para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-07-2006 pelo INFARMED). Sintra: BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA; 2006.

25. BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA. CERNEVIT, pó para solução injetável ou perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 02-12-2022 pelo INFARMED). Sintra: BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA; 2022.
26. BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA. DECAN, concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 02-12-2022 pelo INFARMED). Sintra: BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA; 2022.
27. Heffernan SM, Horner K, De Vito G, Conway GE. The role of mineral and trace element supplementation in exercise and athletic performance: a systematic review. *Nutrients*. 2019;11(3). Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu11030696>.
28. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B, et al. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? *Biol Trace Elem Res*. 2019;187(1):128–36. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1351-9>.
29. Pickering G, Mazur A, Trousselard M, Bienkowski P, Yaltsewa N, Amessou M, et al. Magnesium status and stress: The vicious circle concept revisited. *Nutrients*. 2020;12(12):1–21. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu12123672>.
30. Turck D, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, Knutsen HK, et al. Magnesium citrate malate as a source of magnesium added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA J*. 2018;16(12). Disponível em: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5484>.
31. Pham S, Puckett Y. Physiology, Skeletal Muscle Contraction. Em: StatPearls [Online]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559006/>.
32. Laboratório Medinfar- Produtos Farmacêuticos, S.A. Magnoral 1028,4 mg/10 ml solução oral: resumo das características do medicamento (aprovado em 20/10/2022 pelo INFARMED). Amadora: Laboratório Medinfar- Produtos Farmacêuticos, S.A.;2022.
33. Nowfoods. Magnesium Malate 1000 mg Tablets, 2023 [Online]. Disponível em: <https://www.nowfoods.com/products/supplements/magnesium-malate-1000-mg-tablets> (acessado em 22-07-2023).
34. Journal TE. Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission related to Calcium sulphate for use in foods for particular nutritional uses. *EFSA J*. 2004; 2(2):1–6. Disponível em: [10.2903/j.efsa.2004.20](https://doi.org/10.2903/j.efsa.2004.20).
35. Mendling, W., Atef El Shazly, M., & Zhang, L.. Clotrimazole for Vulvovaginal Candidosis: More Than 45 Years of Clinical Experience. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). 2020; 13(10), 274. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph13100274>.
36. World Health Organization. Guidelines for the management of symptomatic sexually transmitted infections. 2021 [Online]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024168>

37. Satora, M., Grunwald, A., Zaremba, B., Frankowska, K., Żak, K., Tarkowski, R., & Kułak, K. Treatment of Vulvovaginal Candidiasis-An Overview of Guidelines and the Latest Treatment Methods. *Journal of clinical medicine*. 2023; 12(16), 5376. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12165376>.
38. Zhang, L., De Salvo, R., Ehret, A., Young, K., & Trapp, S. Vulvovaginal candidiasis: A real-world evidence study of the perceived benefits of Canesten®. *SAGE open medicine*. 2022; 10, 20503121221085437. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/20503121221085437>.
39. Santoro, N., Roeca, C., Peters, B. A., & Neal-Perry, G. The Menopause Transition: Signs, Symptoms, and Management Options. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2021; 106(1), 1–15. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764>.
40. Archer, D. F., Simon, J. A., Portman, D. J., Goldstein, S. R., & Goldstein, I. Ospemifene for the treatment of menopausal vaginal dryness, a symptom of the genitourinary syndrome of menopause. *Expert review of endocrinology & metabolism*. 2019; 14(5), 301–314. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/17446651.2019.1657008>.
41. Waetjen, L. E., Crawford, S. L., Chang, P. Y., Reed, B. D., Hess, R., Avis, N. E., Harlow, S. D., Greendale, G. A., Dugan, S. A., Gold, E. B., & Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Factors associated with developing vaginal dryness symptoms in women transitioning through menopause: a longitudinal study. *Menopause (New York, N.Y.)*. 2018; 25(10), 1094–1104. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001130>.
42. Vale, F., Rezende, C., Raciclan, A., Bretas, T., & Geber, S. Efficacy and safety of a non-hormonal intravaginal moisturizer for the treatment of vaginal dryness in postmenopausal women with sexual dysfunction. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2019; 234, 92–95. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.12.040>.
43. Edwards, D., & Panay, N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition?. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2016; 19(2), 151–161. Disponível em <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259>.
44. ISDIN. Woman ISDIN Hidratante Vaginal, 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/hidratante-vaginal> (acessado em 03-08-2023).
45. ISDIN. Woman ISDIN Hidratante Íntimo Vulvar, 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.isdin.com/pt-PT/produto/woman-isdin/hidratante-vulvar> (acessado em 03-08-2023).
46. Łoboś, P., & Januszewicz, A. Food neophobia in children. *Neofobia żywieniowa u dzieci. Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*. 2019; 25(3), 150–154. Disponível em: <https://doi.org/10.5114/peddm.2019.87711>.

47. Chilman, L., Kennedy-Behr, A., Frakking, T., Swanepoel, L., & Verdonck, M. Picky Eating in Children: A Scoping Review to Examine Its Intrinsic and Extrinsic Features and How They Relate to Identification. *International journal of environmental research and public health*. 2021; 18(17), 9067. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijerph18179067>.
48. Samuel, T. M., Musa-Veloso, K., Ho, M., Venditti, C., & Shahkhalili-Dulloo, Y. A Narrative Review of Childhood Picky Eating and Its Relationship to Food Intakes, Nutritional Status, and Growth. *Nutrients*. 2018; 10(12), 1992. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu10121992>.
49. Fries, L. R., & van der Horst, K. Parental Feeding Practices and Associations with Children's Food Acceptance and Picky Eating. *Nestle Nutrition Institute workshop series*. 2019; 91, 31–39. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000493676>.
50. Schmidt, R., Hiemisch, A., Kiess, W., von Klitzing, K., Schlensog-Schuster, F., & Hilbert, A. Macro- and Micronutrient Intake in Children with Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder. *Nutrients*. 2021; 13(2), 400. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13020400>.
51. Zyśk, B., Stefańska, E., & Ostrowska, L. Effect of dietary components and nutritional status on the development of pre-school children. *Roczniki Panstwowego Zakladu Higieny*. 2020; 71(4), 393–403. Disponível em: <https://doi.org/10.32394/rpzh.2020.0133>.
52. Taylor, C. M., & Emmett, P. M. Picky eating in children: causes and consequences. *The Proceedings of the Nutrition Society*. 2019; 78(2), 161–169. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0029665118002586>.
53. Khanna, D., Yalawar, M., Saibaba, P. V., Bhatnagar, S., Ghosh, A., Jog, P., Khadilkar, A. V., Kishore, B., Paruchuri, A. K., Pote, P. D., Mandyam, R. D., Shinde, S., Shah, A., & Huynh, D. T. T. Oral Nutritional Supplementation Improves Growth in Children at Malnutrition Risk and with Picky Eating Behaviors. *Nutrients*. 2021; 13(10), 3590. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/nu13103590>.
54. Milano, K., Chatoor, I., & Kerzner, B. A Functional Approach to Feeding Difficulties in Children. *Current gastroenterology reports*. 2019; 21(10), 51. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s11894-019-0719-0>.
55. Absorvit. Absorvit Infantil Geleia Real, 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.absorvit.com/produtos/vitaminas-minerais/infantil-geleia-real/> (acessado em 28-08-2023).
56. Kavuru, V., Vu, T., Karageorge, L., Choudhury, D., Senger, R., & Robertson, J. Dipstick analysis of urine chemistry: benefits and limitations of dry chemistry-based assays. *Postgraduate medicine*. 2020; 132(3), 225–233. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/00325481.2019.1679540>.
57. Park, H., & Ko, Y. Internal Quality Control Data of Urine Reagent Strip Tests and Derivation of Control Rules Based on Sigma Metrics. *Annals of laboratory medicine*. 2021; 41(5), 447–454. Disponível em: <https://doi.org/10.3343/alm.2021.41.5.447>.

58. URIT. URI-31, 2023. [Online]. Disponível em: <http://www.urit.com/en2/cpjfa/info.aspx?itemid=141&lcid=18> (acessado em 24-08-2023)
59. Oyaert, M., & Delanghe, J. R. Semiquantitative, fully automated urine test strip analysis. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2019; 33(5), e22870. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcla.22870>.
60. IVC Diagnostics. URIT 31 Urine Analyse, 2023. [Online] Disponível em: <https://ivcdiagnostics.co.za/product/urit-31-urine-analyser/> (acessado em 24-08-2023).
61. Nemzer, B. V., Al-Taher, F., Yashin, A., Revelsky, I., & Yashin, Y. Cranberry: Chemical Composition, Antioxidant Activity and Impact on Human Health: Overview. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2022; 27(5), 1503. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/molecules27051503>.
62. Ko, D. H., Jeong, T. D., Kim, S., Chung, H. J., Lee, W., Chun, S., & Min, W. K. Influence of Vitamin C on Urine Dipstick Test Results. *Annals of clinical and laboratory science*. 2015; 45(4), 391–395.
63. Wikramanayake, T. C., Haberland, N. I., Akhundlu, A., Laboy Nieves, A., & Miteva, M. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia: What Is Available and What Is Coming?. *Current oncology* (Toronto, Ont.). 2023; 30(4), 3609–3626. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/curroncol30040275>.
64. Nurgali, K., Jagoe, R. T., & Abalo. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae?. *Frontiers in pharmacology*. 2018; 9, 245. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00245>.
65. Schirmacher V. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *International journal of oncology*. 2019; 54(2), 407–419. Disponível em: <https://doi.org/10.3892/ijo.2018.4661>.
66. Haque, E., Alabdjalbar, M. S., Ruddy, K. J., Haddad, T. C., Thompson, C. A., Lehman, J. S., & Hashmi, S. K. Management of chemotherapy-induced alopecia (CIA): A comprehensive review and future directions. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2020; 156, 103093. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103093>.
67. Van den Boogaard, W. M. C., Komninos, D. S. J., & Vermeij, W. P. Chemotherapy Side-Effects: Not All DNA Damage Is Equal. *Cancers*. 2022; 14(3), 627. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/cancers14030627>.
68. Dunnill, C. J., Al-Tameemi, W., Collett, A., Haslam, I. S., & Georgopoulos, N. T. A Clinical and Biological Guide for Understanding Chemotherapy-Induced Alopecia and Its Prevention. *The oncologist*. 2018; 23(1), 84–96. Disponível em: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0263>.
69. Lin, X., Zhu, L., & He, J. Morphogenesis, Growth Cycle and Molecular Regulation of Hair Follicles. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2022; 10, 899095. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.899095>

70. Nguyen, B., Hu, J. K., & Tosti, A. Eyebrow and Eyelash Alopecia: A Clinical Review. *American journal of clinical dermatology*. 2023; 24(1), 55–67. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40257-022-00729-5>.
71. Wang, E. C. E., & Higgins, C. A. Immune cell regulation of the hair cycle. *Experimental dermatology*. 2020; 29(3), 322–333. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/exd.14070>.
72. Ntarelli, N., Gahoonia, N., & Sivamani, R. K. Integrative and Mechanistic Approach to the Hair Growth Cycle and Hair Loss. *Journal of clinical medicine*. 2023; 12(3), 893. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm12030893>.
73. Rossi, A., Caro, G., Fortuna, M. C., Pigliacelli, F., D'Arino, A., & Carlesimo, M. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Alopecia. *Dermatology practical & conceptual*. 2020; 10(3), e2020074. Disponível em: <https://doi.org/10.5826/dpc.1003a74>.
74. Rossi, A., Fortuna, M. C., Caro, G., Pranteda, G., Garelli, V., Pompili, U., & Carlesimo, M. Chemotherapy-induced alopecia management: Clinical experience and practical advice. *Journal of cosmetic dermatology*. 2017; 16(4), 537–541. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/jocd.12308>.
75. Coronel-Pérez, I. M., Rodríguez-Rey, E. M., & Camacho-Martínez, F. M. Latanoprost in the treatment of eyelash alopecia in alopecia areata universalis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010; 24(4), 481–485. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03543.x>.
76. Saraswat, N., Chopra, A., Sood, A., Kamboj, P., & Kumar, S. A Descriptive Study to Analyze Chemotherapy-Induced Hair Loss and its Psychosocial Impact in Adults: Our Experience from a Tertiary Care Hospital. *Indian dermatology online journal*. 2019; 10(4), 426–430. Disponível em: https://doi.org/10.4103/idoj.IDOJ_471_18.
77. Jiang, S., Hao, Z., Qi, W., Wang, Z., Zhou, M., & Guo, N. The efficacy of topical prostaglandin analogs for hair loss: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in medicine*. 2023; 10, 1130623. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1130623>.
78. Upjohn EESV. Xalatan 50 microgramas/ml colírio, solução: resumo das características do medicamento (aprovado em 06-07-2022 pelo INFARMED). Países Baixos: Upjohn EESV; 2022.
79. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*. 2014; 8, 1967–1985. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S59162>.
80. Özyurt, S., & Çetinkaya, G. S. Hypertrichosis of the malar areas and poliosis of the eyelashes caused by latanoprost. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2015; 106(1), 74–75. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2014.05.005>.
81. Johnstone, M. A., & Albert, D. M. Prostaglandin-induced hair growth. *Survey of ophthalmology*. 2002; 47 Suppl 1, S185–S202. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(02\)00307-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(02)00307-7).

82. Oliveira, P. M., Alencar-Silva, T., Pires, F. Q., Cunha-Filho, M., Gratieri, T., Carvalho, J. L., & Gelfuso, G. M. Nanostructured lipid carriers loaded with an association of minoxidil and latanoprost for targeted topical therapy of alopecia. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V.* 2022; 172, 78–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2022.02.003>.
83. Choi, Y. M., Diehl, J., & Levins, P. C. Promising alternative clinical uses of prostaglandin F_{2α} analogs: beyond the eyelashes. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015; 72(4), 712–716. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.012>.
84. Spano, F., & Donovan, J. C. Alopecia areata: Part 2: treatment. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2015; 61(9), 757–761.
85. Kaur, S., & Mahajan, B. B. Eyelash Trichomegaly. *Indian journal of dermatology*. 2015; 60(4), 378–380. Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0019-5154.160484>.
86. Starace, M., Cedirian, S., Alessandrini, A. M., Bruni, F., Quadrelli, F., Melo, D. F., Silyuk, T., Doroshkevich, A., Piraccini, B. M., & Iorizzo, M. Impact and Management of Loss of Eyebrows and Eyelashes. *Dermatology and therapy*. 2023; 13(6), 1243–1253. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s13555-023-00925-z>.
87. Faghihi, G., Andalib, F., & Asilian, A. The efficacy of latanoprost in the treatment of alopecia areata of eyelashes and eyebrows. *European journal of dermatology : EJD*. 2009; 19(6), 586–587. Disponível em: <https://doi.org/10.1684/ejd.2009.0766>.
88. Chiba, T., Kashiwagi, K., Ishijima, K., Furuichi, M., Kogure, S., Abe, K., Chiba, N., & Tsukahara, S. A prospective study of iridial pigmentation and eyelash changes due to ophthalmic treatment with latanoprost. *Japanese journal of ophthalmology*. 2004; 48(2), 141–147. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s10384-003-0039-6>
89. Weghuber, D., Barrett, T., Barrientos-Pérez, M., Gies, I., Hesse, D., Jeppesen, O. K., Kelly, A. S., Mastrandrea, L. D., Sørrig, R., Arslanian, S., & STEP TEENS Investigators. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *The New England journal of medicine*. 2022; 387(24), 2245–2257. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208601>.
90. Bergmann, N. C., Davies, M. J., Lingvay, I., & Knop, F. K. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2023; 25(1), 18–35. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.14863>.
91. Lin, X., & Li, H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in endocrinology*. 2021; 12, 706978. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
92. Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., Toplak, H., & Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. *European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obesity facts*. 2015; 8(6), 402–424. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000442721>.

93. Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2017; 376(3), 254–266. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>.
94. Gjermani, E., Kirstein, A. S., Kolbig, F., Kirchhof, M., Bundalian, L., Katzmann, J. L., Laufs, U., Blüher, M., Garten, A., & Le Duc, D. Obesity-An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*. 2021; 11(10), 1426. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/biom11101426>.
95. Drucker D. J. Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell metabolism*. 2018; 27(4), 740–756. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>.
96. Villani A. Lifestyle Strategies for the Management of Obesity in Older Adults: From Controversies to Alternative Interventions. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2022; 10(10), 2107. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/healthcare10102107>.
97. Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; 71(1), 69–84. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>.
98. Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., Kushner, R. F., & STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England journal of medicine*. 2021; 384(11), 989–1002. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>.
99. Colin, I. M., & Gérard, K. M. Once-weekly 2.4 mg Semaglutide for Weight Management in Obesity: A Game Changer?. *TouchREVIEWS in endocrinology*. 2022; 18(1), 35–42. Disponível em: <https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.1.35>.
100. Jimenez-Munoz, C. M., López, M., Albericio, F., & Makowski, K. Targeting Energy Expenditure-Drugs for Obesity Treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2021; 14(5), 435. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ph14050435>.
101. Martinussen, C., Bojsen-Moller, K. N., Svane, M. S., Dejgaard, T. F., & Madsbad, S.. Emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert opinion on emerging drugs*. 2017; 22(1), 87–99. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1269744>.
102. Generis Farmacêutica, S.A. Beacita 60 mg capsulas: resumo das características do medicamento (aprovado em 19-07-2021 pelo INFARMED). Amadora: Generis Farmacêutica, S.A.; 2021.
103. Orexigen Therapeutics Ireland Limited. Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 16-01-2020 pelo INFARMED). Irlanda: Orexigen Therapeutics Ireland Limited; 2020.

104. Apovian C. M. Naltrexone/bupropion for the treatment of obesity and obesity with Type 2 diabetes. *Future Cardiology*. 2016; 12(2), 129–138. Disponível em: <https://doi.org/10.2217/fca.15.79>.
105. Novo Nordisk A/S. Victoza 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia: resumo das características do medicamento (aprovado em 11-04-2014 pelo INFARMED). Dinamarca: Novo Nordisk A/S; 2014.
106. Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V. RCM IMCIVREE 10 mg/ml solução injetável : resumo das características do medicamento (aprovado em 16-07-2021 pelo INFARMED). Países Baixos: Rhythm Pharmaceuticals Netherlands B.V; 2021.
107. Novo Nordisk A/S. Ozempic 0,25mg, solução injetável em caneta pré-cheia (aprovado em 21-09-2022 pelo INFARMED). Dinamarca: Novo Nordisk A/S; 2022.
108. Comissão Nacional de Farmácia Terapêutica, Orientação nº15/20222, de 18/10/2022. Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em doentes elegíveis para o tratamento com semaglutido ou outro aGLP1. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+n.%C2%BA+15+Semaglutido.pdf/a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046> (acedido em 24 de agosto de 2023).
109. Smith, N. K., Hackett, T. A., Galli, A., & Flynn, C. R. GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochemistry International*. 2019; 128, 94–105. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>.
110. Christensen, R. M., Juhl, C. R., & Torekov, S. S. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Drug safety*. 2019; 42(8), 957–971. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00812-7>.
111. Hira, T., Pinyo, J., & Hara, H. What Is GLP-1 Really Doing in Obesity?. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*. 2020; 31(2), 71–80. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.003>.
112. Alorfi, N. M., & Algarni, A. S. Clinical Impact of Semaglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, on Obesity Management: A Review. *Clinical pharmacology : advances and Applications*. 2022; 14, 61–67. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CPAA.S374741>.
113. Brierley, D. I., Holt, M. K., Singh, A., de Araujo, A., McDougale, M., Vergara, M., Afaghani, M. H., Lee, S. J., Scott, K., Maske, C., Langhans, W., Krause, E., de Kloet, A., Gribble, F. M., Reimann, F., Rinaman, L., de Lartigue, G., & Trapp, S. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating. *Nature metabolism*. 2021; 3(2), 258–273. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00344-4>.
114. Martins, F. F., Santos-Reis, T., Marinho, T. S., Aguilá, M. B., & Mandarin-de-Lacerda, C. A. Hypothalamic anorexigenic signaling pathways (leptin, amylin, and proopiomelanocortin)

- are semaglutide (GLP-1 analog) targets in obesity control in mice. *Life sciences*. 2023; 313, 121268. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121268>.
115. Blundell, J., Finlayson, G., Axelsen, M., Flint, A., Gibbons, C., Kvist, T., & Hjerpested, J. B. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017; 19(9), 1242–1251. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/dom.12932>.
 116. Chao, A. M., Tronieri, J. S., Amaro, A., & Wadden, T. A. Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in cardiovascular medicine*. 2023; 33(3), 159–166. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.008>.
 117. Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O'Neil, P. M., Rosenstock, J., Sørrig, R., Wadden, T. A., Wizert, A., Garvey, W. T., & STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327(2), 138–150. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>.
 118. Ard, J., Fitch, A., Fruh, S., & Herman, L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Advances in therapy*. 2021; 38(6), 2821–2839. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>.
 119. Jepsen, M. M., & Christensen, M. B. Emerging glucagon-like peptide 1 receptor agonists for the treatment of obesity. *Expert opinion on emerging drugs*. 2021; 26(3), 231–243. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/14728214.2021.1947240>.
 120. Ryan D. H. Next Generation Antiobesity Medications: Setmelanotide, Semaglutide, Tirzepatide and Bimagrumb: What do They Mean for Clinical Practice?. *Journal of obesity & metabolic syndrome*. 2021; 30(3), 196–208. Disponível em: <https://doi.org/10.7570/jomes21033>.
 121. Xie, Z., Yang, S., Deng, W., Li, J., & Chen, J. Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clinical epidemiology*. 2022; 14, 1463–1476. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S391819>.
 122. Yazıcı, D., Yapıcı Eser, H., Kızılcı, S., Sancak, S., Sezer, H., Uygur, M., & Yumuk, V. Clinical Impact of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Analogs on the Complications of Obesity. *Obesity facts*. 2023; 16(2), 149–163. Disponível em: <https://doi.org/10.1159/000526808>.
 123. INFARMED. Relatório Público de Avaliação: Ozempic (Semaglutido). Portugal, 2021. [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1437513/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+de+Ozempic+%28semaglutido%29+2021/35b93bad-fd79-a3ed-e5d2-f869a2846c2b> (acessado em 24-08-2023).

Anexos

Anexo 1- Prescrição de comprimidos de mononitrato de isossorbido

Preparação de Carrinho
Agrupado por Sala/Cama
Data: 2023/04/11

Medicamento: 10305010210 - MONONITRATO
ISOSSORBIDO 20MG COMP

Dose: 20 mg Via: ORAL Freq.(24h): 6 Id (4h-4h) Momentos: 1h, 5h ... 21h

Data Início: 2023/04/10 23:00 Durante: Sem Termo

Quantidade: 6 un

confirmar

Anexo 2- Prescrição de ampolas de metoclopramida

Medicamento: 10603010220 - METOCLOPRAMIDA
10MG IM/IV AMP.

Dose: 1 un ✓ Via: ENDOVENOSA Freq.(24h): 8 Id (3h-3h) Momentos: 1h, 4h ... 22h

Data Início: 2023/04/19 01:00 Durante: Sem Termo

Quantidade: 8 un *(13)*

3 Id (8h-8h)

Impresso a 2023/04/20

Alfena NIF 508984270

Rua Manuel Bento Júnior, nº 201
4445-242

T 229688700
F

geral@alfena.trofasaude.com

página 3/5

Anexo 3- Prescrição de comprimidos de libertação modificada de venlafaxina e comprimidos de memantina

Medicamento: 10209030810 - VENLAFAXINA 37.5MG
LP COMP

Dose: 1 un Via: ORAL Freq.(24h): 1 Id (24h-24h) Momentos: 9h

Data Início: 2023/04/13 20:00 Durante: Sem Termo

Quantidade: 1 un

Medicamento: 10213011310 - MEMANTINA 10MG
COMP

Dose: 1 un Via: ORAL Freq.(24h): 1 Id (24h-24h) Momentos: 9h

Data Início: 2023/04/13 20:00 Durante: Sem Termo

Quantidade: 1 un

Medicamento: 10602040310 - ESOMEPRAZOL 20MG
CAPS

Dose: 1 un Via: ORAL Freq.(24h): 2 Id (12h-12h) Momentos: 7h - 19h

Data Início: 2023/04/11 18:00 Durante: Sem Termo

Quantidade: 2 un

Medicamento: 10209030810 - VENLAFAXINA 37.5MG
LP COMP

Dose: 1 un Via: ORAL Freq.(24h): 2 Id (12h-12h) Momentos: 7h - 19h

Data Início: 2023/04/11 18:00 Durante: Sem Termo

Quantidade: 2 un

Medicamento: 10213011311 - MEMANTINA 20MG
COMP

Dose: 1 un Via: ORAL Freq.(24h): 1 Id (24h-24h) Momentos: 7h

Data Início: 2023/04/11 18:00 Durante: Sem Termo

Quantidade: 1 un

opaco/defez

Anexo 4- Diapositivos relativos à apresentação “Nutrição parentéricas: Bolsas N4 e N7”

U. PORTO
FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Ano letivo 2022/2023

Nutrição parentérica

Bolsas parentéricas Baxter N4 e N7

Estágio

Catarina Filipa Martins Carvalho | 201807007



Índice

01
Alimentação
parentérica

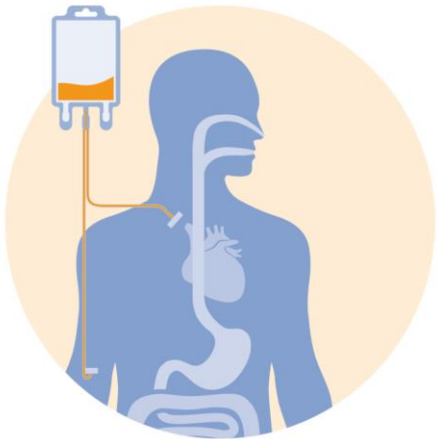
02
Bolsas N4

03
Bolsas N7

04
Decan

05
Cernevit

Alimentação parentérica



3

- ❖ Fornecimento de nutrientes por via, que não pelo aparelho digestivo.
- ❖ Utilizada em casos de insuficiência, impossibilidade ou contra-indicação à nutrição oral ou entérica.

Indicações

Figura 1- Indicações para a prescrição de nutrição parentérica

Condition	Mechanism/Indication for PN	Example
Short bowel Intestinal fistula Extensive intestinal mucosal disease	Reduction of absorption capacity Loss of nutrients	Short bowel syndrome, ischemic bowel, complications of colorectal or bariatric surgery, high-output stoma, high-output intestinal fistula Radiation or chemotherapy-related enteritis, mucositis, autoimmune enteropathy, gut graft-versus-host disease
Mechanical bowel obstruction	Blockage of intestinal lumen Recurrent vomiting	Malignant bowel obstruction, intestinal adhesions, stenosis or strictures, inflammatory disease, peritoneal carcinomatosis
Motility disorders	Failure to tolerate adequate oral or enteral intake Recurrent vomiting	Functional gastrointestinal disorders, ileus, scleroderma, acute pancreatitis, post-operatively, gastrointestinal failure associated with critical illness, pseudo-obstruction, adhesive disease
Bowel rest needed	Need to restrict oral or enteral intake	Ischemic bowel, perioperative status, acute pancreatitis, chylous fistula
Other	Failure of oral or enteral nutrition	Unable to achieve or maintain secure oral or enteral access



Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022; <https://doi.org/10.3390/nu14214480>

4

Medicação de alto risco



Políticas associadas a procedimentos práticos, segurança e sistemas para
limitar o risco.



Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022; doi:10.1002/jpen.2306 5

Antes de iniciar alimentação parentérica

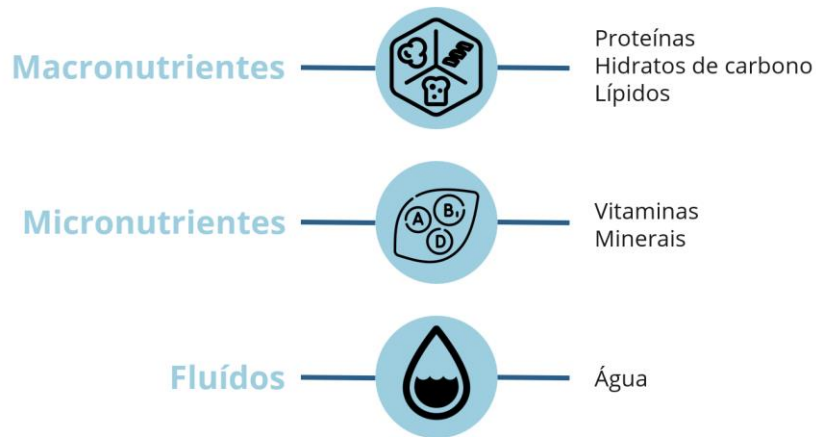
- ❖ Verificar a possibilidade de uso de alimentação entérica.
- ❖ Necessário quando:
 - ❖ Não se atingem as necessidades nutricionais após 7 dias de alimentação entérica/oral.
 - ❖ Há risco de malnutrição → Iniciar em 3-6 dias.
 - ❖ Há malnutrição → Iniciar o mais rápido possível.
- ❖ Monitorizar valores de vitaminas e eletrólitos.



Uso correto → ↑ benefício clínico e ↓ risco de complicações

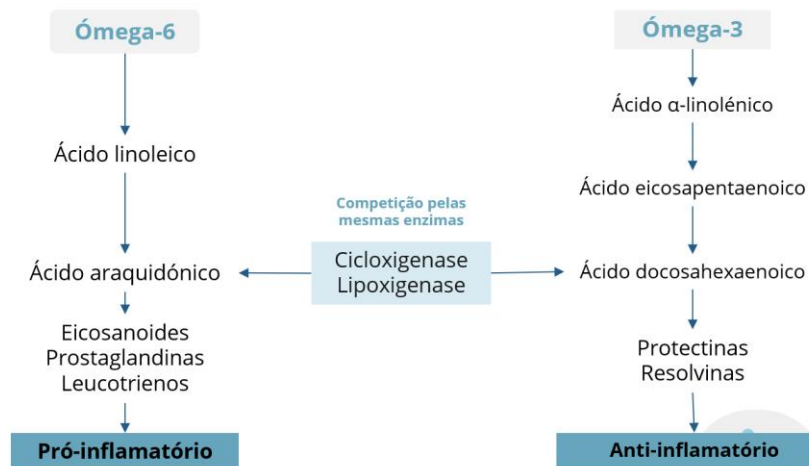
Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022; <https://doi.org/10.3390/nu14214480>. RCM Olclinomel N7-1000. RCM Olclinomel N4-5500 6

Composição das misturas



Parenteral Nutrition Overview, Nutrients, 2022; <https://doi.org/10.3390/nu14214480> 7

Lípidos e inflamação



Parenteral Nutrition Overview, Nutrients, 2022; <https://doi.org/10.3390/nu14214480> 9

Principais complicações

Metabólicas

Infecciosas

Mecânicas

- ❖ Hiperglicemia → + comum.
- ❖ Hipertrigliceridemia.
- ❖ Síndrome de realimentação.
 - ❖ Complicação metabólica potencialmente fatal, associada a alterações eletrolíticas.
- ❖ Complicações hepatobiliares.
 - ❖ Esteatose
 - ❖ Colestase
 - ❖ Litíase biliar.
- ❖ Associadas ao uso de cateteres → Administração por uma veia central.

Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022; <https://doi.org/10.3390/nu14214480>

10

Monitorização

- ❖ Frequência deve ter por base o estado e a estabilidade clínica do paciente.
- ❖ Diariamente ou semanalmente.
- ❖ **Monitorizações importantes:**
 - ❖ Função renal.
 - ❖ Função hepática.
 - ❖ Glicémia.
 - ❖ Eletrólitos.
 - ❖ Triglicerídeos.

Atenção às incompatibilidades:

- ❖ Ca^{2+} e P^{+} podem formar sais.
- ❖ Fármacos.
- ❖ Temperatura ↑ precipitados e ↑ degradação de aminoácidos.
- ❖ pH deve estar entre 6-9 para evitar a formação de precipitados.
- ❖ Exposição à luz e ao oxigénio ↑ degradação de vitaminas e aminoácidos.

Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022; <https://doi.org/10.3390/nu14214480>. Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2022; [doi:10.1002/jpen.2306](https://doi.org/10.1002/jpen.2306). RCM Oliclinomel N7-1000. RCM Oliclinomel N4-5500

11

Bolsas N4

12

Substâncias activas	Compartimento da emulsão lipídica 10% (corresponde a 10g/100ml) (200 ml)	Compartimento da solução de aminoácidos 5,5% (corresponde a 5,5g/100ml) (400 ml)	Compartimento da solução de glicose 20% (corresponde a 20g/100ml) (400 ml)
Azeite purificado + óleo de soja purificado*	20,00 g		
Alanina		4,56 g	
Arginina		2,53 g	
Glicina		2,27 g	
Histidina		1,06 g	
Isoleucina		1,32 g	
Leucina		1,61 g	
Lisina (como cloridrato de lisina)		1,28 g	
Metionina		(1,60 g)	
		0,88 g	
Fenilalanina		1,23 g	
Prolina		1,50 g	
Serina		1,10 g	
Treonina		0,92 g	
Triptofano		0,40 g	
Tirosina		0,09 g	
Valina		1,28 g	
Glicose anidra (como glicose monohidratada)			80,00 g
			(88,00 g)

RCM Olcinomel N4-550

13

Bolsas N7

14

Substâncias activas	Compartimento da emulsão lipídica 20% (corresponde a 20g/100ml) (200 ml)	Compartimento da solução de aminoácidos 10% (corresponde a 10g/100ml) (400 ml)	Compartimento da solução de glicose 40% (corresponde a 40g/100ml) (400 ml)
Azeite purificado + óleo de soja purificado*	40,00 g		
Alanina		8,28 g	
Arginina		4,60 g	
Glicina		4,12 g	
Histidina		1,92 g	
Isoleucina		2,40 g	
Leucina		2,92 g	
Lisina (como cloridrato de lisina)		2,32 g (2,90g)	
Metionina		1,60 g	
Fenilalanina		2,24 g	
Prolina		2,72 g	
Serina		2,00 g	
Treonina		1,68 g	
Triptofano		0,72 g	
Tirosina		0,16 g	
Valina		2,32 g	
Glicose anidra (como glicose mono-hidratada)			160,00 g (176,00 g)

RCM Olcinomel N7-1000

15

Bolsas tricompartimentadas.

Bolsa N4 tem metade das quantidades dos macronutrientes presentes na bolsa N7.



Não contêm vitaminas nem eletrólitos



Requerem uma adição adaptada em função das necessidades do paciente.



RCM Olcclinomel N7-1000, RCM Olcclinomel N4-5500

16

Decan

17

Conteúdo por frasco de 40 ml

	DECAN Composição molar/40ml	DECAN Composição peso/40ml
Fe	17,9 micromol	1,000 mg
Zn	153,0 micromol	10,00 mg
Cu	7,550 micromol	0,480 mg
Mn	3,640 micromol	0,200 mg
F	76,30 micromol	1,450 mg
Co	0,0250 micromol	1,470 microg
I	0,0120 micromol	1,520 microg
Se	0,8870 micromol	0,070 mg
Mo	0,2610 micromol	0,025 mg
Cr	0,2890 micromol	0,015 mg

- ❖ Solução de eletrólitos.
- ❖ 10 oligoelementos essenciais.
- ❖ Misturar na bolsa parentérica.

RCM Decan

18

Cernevit

19

Vitamina	Composição
Vitamina A	3500 UI
Vitamina E	11200 UI
Vitamina C	12500 mg
Vitamina B1	3,510 mg
Vitamina B2	4,140 mg
Vitamina B6	4,530 mg
Vitamina B12	0,006 mg
Vitamina B9	0,414 mg
Vitamina B5	17,250 mg
Vitamina B8	0,069 mg
Vitamina PP	46000 mg

- ❖ Solução de vitaminas hidrossolúveis e lipossolúveis.
- ❖ Exceto vitamina K que deve ser administrada em separado em caso de necessidade.
- ❖ Atenção à possibilidade de hipervitaminoses.

RCM Cernevit

20

Bibliografia

- BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA. OLICLINOMEL N 7-1000, emulsão para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-07-2006 pelo INFARMED). Sintra: BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA; 2006.
- BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA. OLICLINOMEL N 4-550, emulsão para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 21-07-2006 pelo INFARMED). Sintra: BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA; 2006.
- BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA. CERNEVIT, pó para solução injetável ou perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 02-12-2022 pelo INFARMED). Sintra: BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA; 2022.
- BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA. DECAN, concentrado para solução para perfusão: resumo das características do medicamento (aprovado em 02-12-2022 pelo INFARMED). Sintra: BAXTER MÉDICO FARMACÊUTICA LDA; 2022.
- Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. *Nutrients*. 2022; 14(21): 4480. [Online]. Disponível em <https://doi.org/10.3390/nu14214480>
- Boullata JJ, Mirtallo JM, Sacks GS, *et al.* Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022; 46(2): 273-299. [Online]. Disponível em doi:10.1002/jpen.2306

21

Anexo 5- Panfleto de divulgação do rastreio urinário



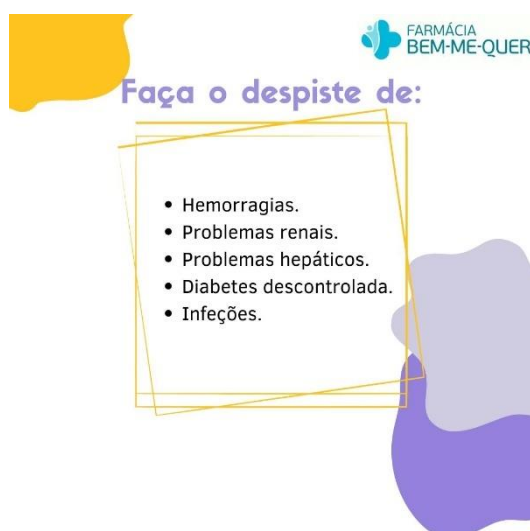
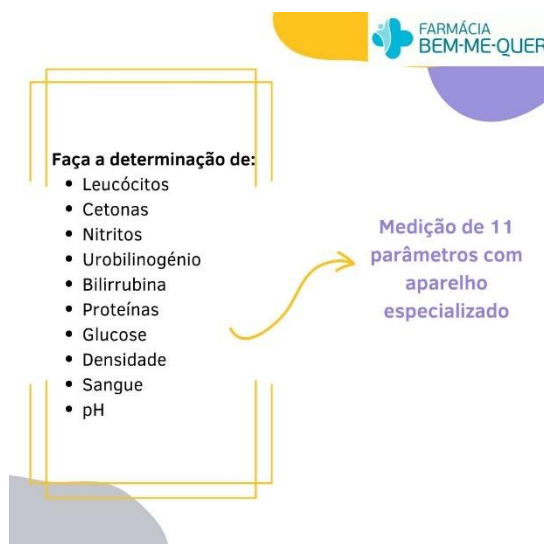
**FARMÁCIA
BEM-ME-QUER**

RASTREIO À URINA

Faça a sua marcação conosco.

**30 DE AGOSTO
2023**

Anexo 6- Postagem nas redes sociais de divulgação do rastreio urinário



Anexo 7- Boletim do utente

Tabela de conversão símbolos/parâmetros										
11G	Análitos	Símbolo "+" e concentrações								
	Leucócitos	+				1	2	3	Infecção urinária Leucócitos > 15 leu/μl	
		Leu/μl	0	15	70	125	500			
	Cetonas	+				1	2	3	Diabetes Descompensada Cetonas > 0,5mmol/l	
		mmol/l	0	0.5	1.5	4.0	8.0			
	Nitritos	+							Infecção urinária Se nitritos +	
	Urobilino- gênio	+				1	2	3	Problemas hepáticos Urobilinogênio > 33 μmol/l	
		μmol/l	Normal			33	66	131		
	Bilirrubina	+				1	2	3	Problemas hepáticos Bilirrubina > 8,6μmol/l	
		μmol/l	0			8.6	33	100		
	Proteínas	+				1	2	3	Problema Renais Proteínas > 0,15g/l	
		g/l	0	0.15	0.3	1.0	3.0			
	Glucose	+				1	2	3	Diabetes Glucose > 2,8 mmol/l	
		mmol/l	0	2.8	5.5	14	28			
	Densidade		1.005	1.010	1.015	1.020	1.025		Desidratação, Diabetes mellitus, ICC, IRC Elevadas densidades IRC, drogas, Diabetes insípida, Reabsorção Edemas Baixas densidades	
	Sangue	+				1	2	3	Doença Renal Doença do aparelho urogenital Eritrócitos > 10/μl	
		Erito/μl	0	10	25	80	200			
	pH	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5
	Ácido ascórbico	+				1	2	3	Toma de vitamina C, barbitúricos ou primidona Ac ascórbico > 0,6mmol/l	
		mmol/L	0	0.6	1.4	2.8	5.6			



Análise urinária

Boletim do utente

Utente:

Idade:

Data:

- Diabetes Sim ☐ Não ☐
- Terapêutica com anticoagulantes Sim ☐ Não ☐
- Jejum prolongado Sim ☐ Não ☐
- Cálculos renais Sim ☐ Não ☐
- Exercício físico intenso Sim ☐ Não ☐
- Infecções urinárias frequentes Sim ☐ Não ☐
- Ingestão diária de água Sim ☐ Não ☐

Outras patologias/informações pertinentes para a análise:

Sintomas de infeção urinária

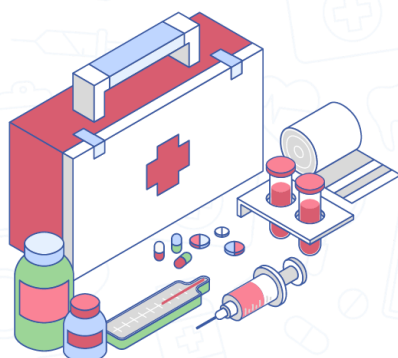
- Dor/ ardor ao urinar (Disúria) Sim ☐ Não ☐
- Sensação de peso no fundo da bexiga Sim ☐ Não ☐
- Urina purulenta Sim ☐ Não ☐
- Urgência para urinar Sim ☐ Não ☐
- Pequenos volumes de urina Sim ☐ Não ☐

Sinais de alarme

- Febre Sim ☐ Não ☐
- Náuseas Sim ☐ Não ☐
- Calafrios Sim ☐ Não ☐
- Vómitos Sim ☐ Não ☐
- Dor lombar Sim ☐ Não ☐

Anexo 8- Semaglutido (Ozempic®) no tratamento da obesidade

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
Ano letivo 2022/2023



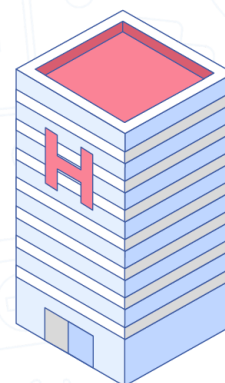
Semaglutido (Ozempic®) no tratamento da obesidade

Estágio

Catarina Filipa Martins Carvalho | 201807007

ÍNDICE

1. A obesidade
2. Medidas farmacológicas para tratamento da obesidade
 1. Semaglutido (Ozempic®)
 1. Glucagon-like peptide 1
 2. Mecanismo de ação do semaglutido na redução do peso
 3. Farmacocinética
 4. Segurança
 5. Semaglutido versus liraglutido
3. Conclusão

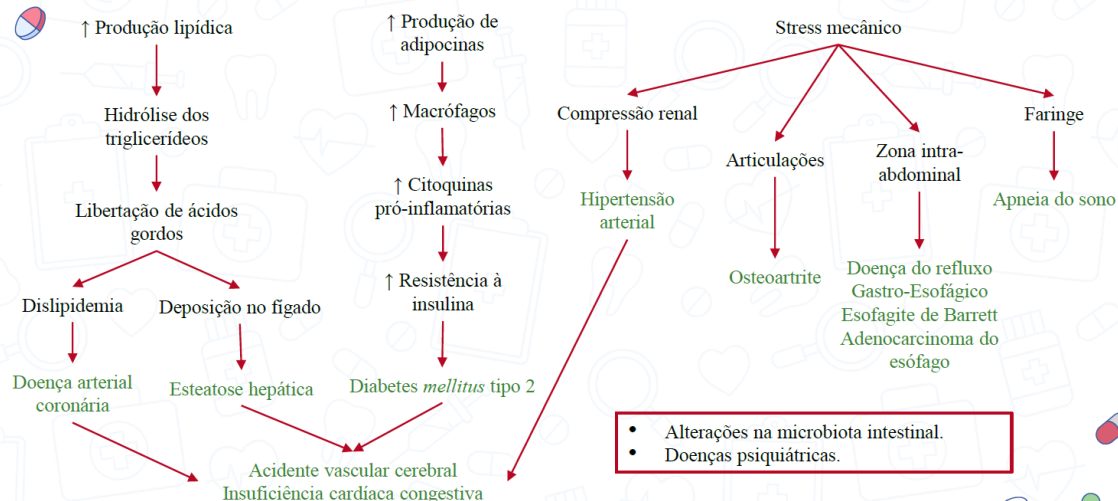


A obesidade

- Doença crônica.
- Prevalência mundial de 13%.
- Afeta mais os idosos e os indivíduos do sexo feminino.
- **Hiperplasia e hipertrofia** dos adipócitos longo período temporal de balanço energético positivo.
- **Origem multifatorial** → Fatores ambientais, genéticos, neuroendócrinos, metabólicos e comportamentais.
- **Diagnóstico** → Índice de Massa Corporal (IMC) $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$.

Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *The New England journal of medicine*. 2022; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208601>; Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes, obesity & metabolism* 2023; <https://doi.org/10.1111/dom.14863>; Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in endocrinology*. 2021; <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>; European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity facts*. 2015; <https://doi.org/10.1159/000442721>

A obesidade



Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes, obesity & metabolism* 2023; <https://doi.org/10.1111/dom.14863>; Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in endocrinology*. 2021; <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>; Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*. 2017; <https://doi.org/10.1056/NEJMa1314009>; Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell metabolism*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>

A obesidade

↑ mortalidade



↑ morbidade



Atuar para evitar progressão

Medidas não farmacológicas: Prática de exercício físico aeróbio e anaeróbio, escolha de alimentos saudáveis e de menor aporte calórico, diminuição das porções e adoção de mudanças comportamentais.



Pouco eficazes na redução do IMC a longo prazo



Necessário tratamento farmacológico

Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *The New England journal of medicine*. 2022; <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2206601>; Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2023; <https://doi.org/10.1111/dom.14865>; Lifestyle Strategies for the Management of Obesity in Older Adults: From Controversies to Alternative Interventions. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2022; <https://doi.org/10.3390/healthcare101010107>; Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>; Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England journal of medicine*. 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2032183>

Medidas farmacológicas para tratamento da obesidade

“European Guidelines for Obesity Management in Adults”



A intervenção farmacológica apenas é recomendada em casos de obesidade com comorbilidades associadas ou quando houver a falha das medidas não farmacológicas .

Descoberta de medicamentos para o tratamento da obesidade tem sido pautada por falhas constantes, havendo apenas **4 medicamentos aprovados pela EMA**



Orlistato, bupropiom/naltrexona, liraglutido e setmelanotida

Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *The New England journal of medicine*. 2022; <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2206601>; Obesity: An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*. 2021; <https://doi.org/10.3390/biom11101426>; Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England journal of medicine*. 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2032183>; Once-weekly 2-4 mg Semaglutide for Weight Management in Obesity: A Game Changer?. *Frontiers in endocrinology*. 2018; <https://doi.org/10.3389/fenr.2018.00135>; Emerging drugs for the treatment of obesity: Expert opinion on emerging drugs. 2017; <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1269744>

Medidas farmacológicas para tratamento da obesidade

Orlistato e liraglutido



Atuação por mecanismo periférico

Setmelanotida e bupropiom/naltrexona



Atuação por mecanismo central

Estudados **novos fármacos** que visam atuar por **3 vias farmacológicas**:

- Diminuição da absorção, diminuindo o aporte calórico;
- Supressão do apetite, diminuindo o aporte calórico;
- Aumento do gasto energético.

Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in endocrinology*. 2021; <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity facts*. 2015; <https://doi.org/10.1159/000442721>. Obesity: An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*. 2021; <https://doi.org/10.3390/biom11101426>. Targeting Energy Expenditure-Drugs for Obesity Treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*. 2021; <https://doi.org/10.3390/ph14020415>.

Semaglutido (Ozempic®)

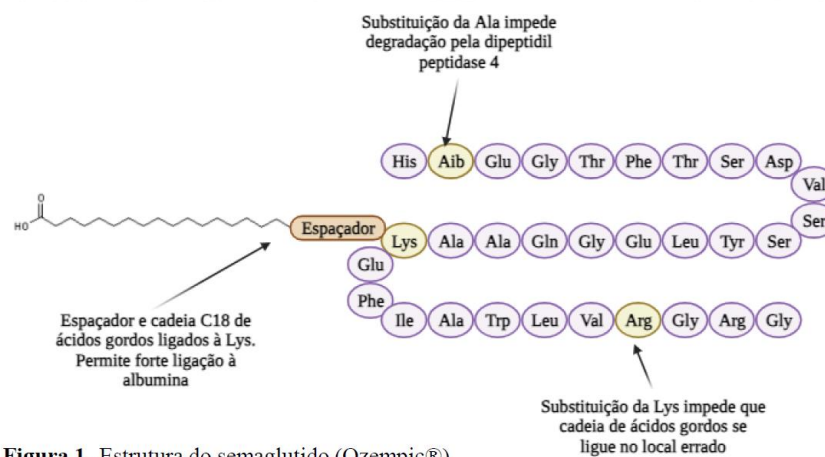


Figura 1- Estrutura do semaglutido (Ozempic®)

Semaglutido (Ozempic®)

- Agonista dos recetores da GLP-1.
- **Indicação terapêutica:** Tratamento de diabetes *mellitus* tipo 2 conjuntamente com outros antidiabéticos, ou em monoterapia quando existe contraindicação ou intolerância à toma de metformina.
- Sem indicação terapêutica no tratamento da obesidade.



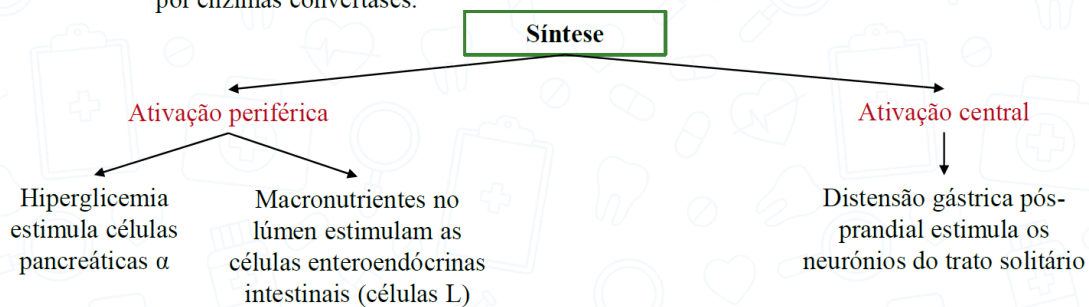
Em análise pela EMA desde janeiro de 2021.

- Em Portugal é vendido com a denominação de Ozempic ® sob a forma de preparação injetável nas dosagens de 0,25, 0,50 e 1,0 mg .

Obesity: An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*. 2021; <https://doi.org/10.3390/biom11101426>; RCM Ozempic 0.25mg, solução injetável em cassetes pré-cheia; <https://www.ansfarm.pt/documents/117861816113/Ozempic%20A7%20C%20A3cpe%20%20A-11-Semaglutido.pdf>118b197-33a8-69b6-76e1-6419a8d8d46c.

Glucagon-like peptide 1

- Incretina produzida endogenamente por clivagem proteolítica do proglucagon por enzimas convertases.



- **Recetores** → Coração, vasos sanguíneos, rins, sistema imunitário, pâncreas e sistema nervoso central

Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell metabolism*. 2018; <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>; RCM Ozempic 0.25mg, solução injetável em cassetes pré-cheia; GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochemistry International*. 2019; <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>; Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Drug safety*. 2019; <https://doi.org/10.1007/s00264-019-00812-7>; What Is GLP-1 Really Doing in Obesity? *Trends in endocrinology and metabolism*. *JEM*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.003>.

Mecanismo de ação do semaglutido na redução do peso

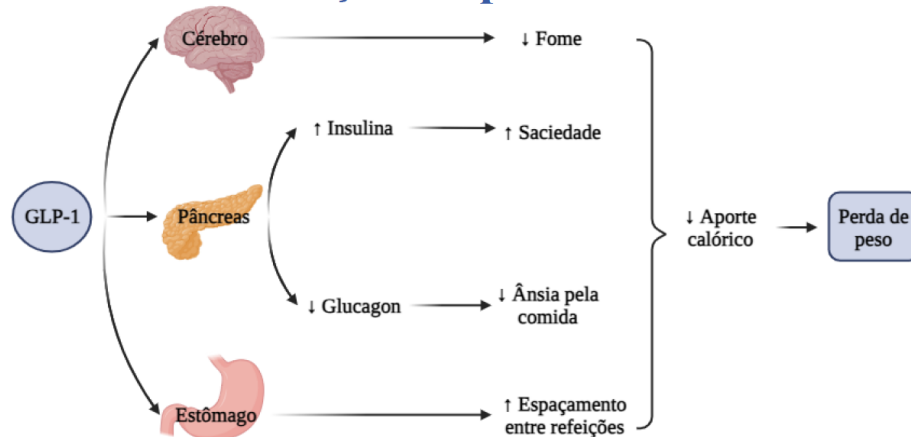


Figura 2- Possível mecanismo de ação do semaglutido na redução de peso

GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochemistry International*. 2019; <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>. Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Drug safety*. 2019; <https://doi.org/10.1007/s40201-019-00312-2>. What Is OX40? Really Doing in Obesity? *Trends in endocrinology and metabolism: TME*. 2020; <https://doi.org/10.1016/j.tme.2019.09.003>. Control and peripheral GLP-1 systems: independently suppress eating. *Nature metabolism*. 2021; <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00344-4>. Hypothalamic neuroanatomy: signaling pathways: Orexin, melanin, and proopiomelanocortin are semaglutide (GLP-1 analog) targets in obesity control in mice. *Life sciences*. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121268>. Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2017; <https://doi.org/10.1111/dom.12932>

Farmacocinética

Absorção



- Concentração máxima ao fim de 1 a 3 dias. Biodisponibilidade absoluta de 89%.
- Estado estacionário ao fim de 4 a 5 semanas.
- Resultados iguais para injeção subcutânea na coxa, no abdômen ou no braço.

Distribuição



- Volume de distribuição de 12,5 L.
- Extensão de ligação às proteínas plasmáticas de 99%.

Metabolismo



- Envolvimento da enzima endopeptidase neutra.
- Clivagem proteolítica da cadeia principal peptídica.
- β-oxidação dos ácidos gordos da cadeia lateral.

Excreção



- 2/3 do fármaco são excretados pela urina.
- 1/3 do fármaco é excretado nas fezes.
- Tempo de semivida de 1 semana.

RCM Ozempic 0,25mg, solução injetável em cones pré-cheia; Clinical Impact of Semaglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, on Obesity Management: A Review. *Clinical pharmacology: advances and Applications*. 2022; <https://doi.org/10.2147/CPAA.S374791>

Segurança

- Bem tolerado.
- Maioria dos efeitos secundários são **manifestações gastrointestinais** transitórias que variam de intensidade leve a moderada.

Náuseas, constipação, confusão, dor abdominal, diarreia, dispepsia, confusão, fadiga e hipoglicemia.

- Primeiro 3 meses de tratamento ou com o escalar da dose.

Rubino *et al.* avaliou os efeitos secundários do semaglutido 2,4 mg de administração semanal durante 68 semanas. Concluiu que dos participantes analisados, cerca de **84,1% sentiu algum tipo de reação adversa gastrointestinal** durante o tratamento, porém **apenas 13,5% dos indivíduos descontinuaram a injeção subcutânea**

Obesity-As Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*. 2021; <https://doi.org/10.3390/biom11101426>. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England journal of medicine*. 2021; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>. RCM Ozempic 0.25mg, solução injetável em caneta pré-chata; Semaglutide *Review* treatment of obesity. *Trends in cardiovascular medicine*. 2023; <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.008>. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 6 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23816>. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Advances in therapy*. 2021; <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-6>

Semaglutido vs. Liraglutido

11 545 indivíduos adultos obesos

Tabela 1- Resultados do estudo realizado por Xie *et al.*

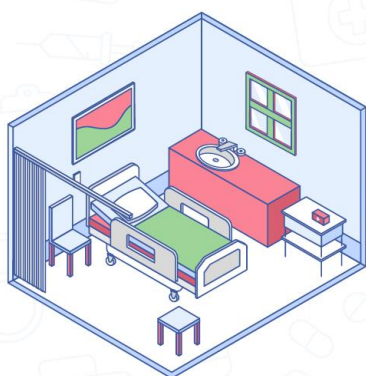
Fármaco testado	Semaglutido 2,4 mg	Semaglutido 1,0 mg	Liraglutido 3,0 mg	Liraglutido 1,8 mg
Redução do peso	- 12,47 Kg	- 3,74 Kg	- 5,24 Kg	- 3,29 Kg
Efeitos secundários	++++	+	+++	++
Reações adversas graves	++	+++	++++	+

Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clinical epidemiology*. 2022; <https://doi.org/10.2147/CLEP.S391812>

Semaglutido vs. Liraglutido

O semaglutido tem apresentado resultado bem mais satisfatórios quanto à eficácia, ocorrência de reações graves e controlo de comorbilidades. Apesar de apresentar mais efeitos secundários que o liraglutido, este último apresenta maiores taxas de desistência a meio do tratamento. Em termos económicos o semaglutido apresenta um menor custo, diminuindo os encargos anuais do estado com a saúde.

Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; <https://doi.org/10.1001/jama.2021.28619>; Clinical Impact of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Analogs on the Complications of Obesity. *Obesity Facts*. 2023; <https://doi.org/10.1159/000536808>



Em suma, apesar das demonstrações de eficácia que se tem obtido é importante avaliar o uso *off label* do semaglutido no momento da prescrição, de forma que haja uma repartição do medicamento de acordo com os princípios éticos, visto que podemos estar a condicionar o acesso a este fármaco por parte dos doentes diabéticos.

Referências bibliográficas

- Alorfi, N. M., & Algami, A. S. (2022). Clinical Impact of Semaglutide, a Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist, on Obesity Management: A Review. *Clinical pharmacology : advances and applications*, 14, 61–67. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S374741>
- Ard, J., Fitch, A., Fruh, S., & Herman, L. (2021). Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Advances in therapy*, 38(6), 2821–2839. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01710-0>
- Bergmann, N. C., Davies, M. J., Lingvay, I., & Knop, F. K. (2023). Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes, obesity & metabolism*, 25(1), 18–35. <https://doi.org/10.1111/dom.14863>
- Blundell, J., Finlayson, G., Axelsen, M., Flint, A., Gibbons, C., Kvist, T., & Hjerpested, J. B. (2017). Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy intake, control of eating, food preference and body weight in subjects with obesity. *Diabetes, obesity & metabolism*, 19(9), 1242–1251. <https://doi.org/10.1111/dom.12932>
- Brierley, D. I., Holt, M. K., Singh, A., de Araujo, A., McDougall, M., Vergara, M., Afaghani, M. H., Lee, S. J., Scott, K., Maske, C., Langhans, W., Krause, E., de Kloet, A., Gribble, F. M., Reimann, F., Rinaman, L., de Lartigue, G., & Trapp, S. (2021). Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating. *Nature metabolism*, 3(2), 258–273. <https://doi.org/10.1038/s44255-021-00344-4>
- Chao, A. M., Tronieri, J. S., Amaro, A., & Wadden, T. A. (2023). Semaglutide for the treatment of obesity. *Trends in cardiovascular medicine*, 33(3), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.12.008>
- Christensen, R. M., Juhl, C. R., & Torekov, S. S. (2019). Benefit-Risk Assessment of Obesity Drugs: Focus on Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists. *Drug safety*, 42(8), 957–971. <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00812-7>
- Colin, I. M., & Gérard, K. M. (2022). Once-weekly 2.4 mg Semaglutide for Weight Management in Obesity: A Game Changer? *TouchREVIEWS in endocrinology*, 18(1), 35–42. <https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.1.35>
- Comissão Nacional de Farmácia Terapêutica, Orientação nº15/20222, de 18/10/2022. Tratamento da diabetes mellitus tipo 2 em doentes elegíveis para o tratamento com semaglutido ou outro aGLP1. Disponível em <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orientacao%20C3%A7%C3%A3o-n.%20C2%BA-15-Semaglutido.pdf/a138a197-33a8-69bb-7fa4-4d19a8b8f046> (accedido em 24 de agosto de 2023).
- Drucker D. J. (2018). Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1. *Cell metabolism*, 27(4), 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H. R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>
- Gjermeni, E., Kirstein, A. S., Kolbig, F., Kirchhof, M., Bundalian, L., Katzmann, J. L., Laufs, U., Blöher, M., Garten, A., & Le Duc, D. (2021). Obesity-An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules*, 11(10), 1426. <https://doi.org/10.3390/biom11101426>
- Heymsfield, S. B., & Wadden, T. A. (2017). Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *The New England journal of medicine*, 376(3), 254–266. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1514009>
- Hira, T., Pinyo, J., & Hara, H. (2020). What Is GLP-1 Really Doing in Obesity? *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 31(2), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.09.003>
- Jimenez-Munoz, C. M., López, M., Albericio, F., & Makowski, K. (2021). Targeting Energy Expenditure-Drugs for Obesity Treatment. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 14(5), 435. <https://doi.org/10.3390/ph14050435>

Referências bibliográficas

- Lin, X., & Li, H. (2021). Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Frontiers in endocrinology*, 12, 706978. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>
- Martins, F. F., Santos-Reis, T., Marinho, T. S., Aguilá, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2023). Hypothalamic anorexigenic signaling pathways (leptin, amylin, and proopiomelanocortin) are semaglutide (GLP-1 analog) targets in obesity control in mice. *Life sciences*, 313, 121268. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121268>
- Martimussen, C., Bojsen-Møller, K. N., Svane, M. S., Dejgaard, T. F., & Madsbad, S. (2017). Emerging drugs for the treatment of obesity. *Expert opinion on emerging drugs*, 22(1), 87–99. <https://doi.org/10.1080/14728214.2017.1269744>
- Novo Nordisk A/S. (2022). Ozempic 0.25mg, solução injetável em caneta pré-cheia (Aprovado em 21-09-2022 pelo INFARMED). Dinamarca: Novo Nordisk A/S.
- Rubino, D. M., Greenway, F. L., Khalid, U., O'Neil, P. M., Rosenstock, J., Sorig, R., Wadden, T. A., Wizer, A., Garvey, W. T., & STEP 8 Investigators (2022). Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 327(2), 138–150. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.23619>
- Smith, N. K., Hackett, T. A., Galli, A., & Flynn, C. R. (2019). GLP-1: Molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochemistry international*, 128, 94–105. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
- Villani, A. (2022). Lifestyle Strategies for the Management of Obesity in Older Adults: From Controversies to Alternative Interventions. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, 10(10), 2107. <https://doi.org/10.3390/healthcare10102107>
- Weghuber, D., Barrett, T., Barrientos-Pérez, M., Gies, I., Hesse, D., Jeppesen, O. K., Kelly, A. S., Mastrandrea, L. D., Sorig, R., Arslanian, S., & STEP TEENS Investigators (2022). Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *The New England journal of medicine*, 387(24), 2245–2257. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2208601>
- Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., Kushner, R. F., & STEP 1 Study Group (2021). Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *The New England journal of medicine*, 384(11), 989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- Xie, Z., Yang, S., Deng, W., Li, J., & Chen, J. (2022). Efficacy and Safety of Liraglutide and Semaglutide on Weight Loss in People with Obesity or Overweight: A Systematic Review. *Clinical epidemiology*, 14, 1463–1476. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S391819>
- Yazıcı, D., Yavuz Eser, H., Kıyıcı, S., Sancak, S., Sezer, H., Uygur, M., & Yumuk, V. (2023). Clinical Impact of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Analogs on the Complications of Obesity. *Obesity facts*, 16(2), 149–163. <https://doi.org/10.1159/000526808>
- Yumuk, V., Tsigos, C., Fried, M., Schindler, K., Busetto, L., Micic, D., Toplak, H., & Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity (2015). European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity facts*, 8(6), 402–424. <https://doi.org/10.1159/000442721>



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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