



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Marta Isabel Marques Postiga

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Marta Isabel Marques Postiga

Hospital Universitario Príncipe de Asturias

janeiro a abril de 2023

Farmácia Falcão

maio a agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Irene Jesus

Monitor Farmácia Hospitalar: Dra. Ana Ginés Palomares

Monitor Farmácia Comunitária: Dra. Elisabete Caetano de Melo

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 o nele contida é da minha inteira responsabilidade. As referências a outros autores (afirmações, ideias, pensamentos) respeitam escrupulosamente as regras da atribuição, e encontram-se devidamente indicadas no texto e nas referências bibliográficas, de acordo com as normas de referência. Tenho consciência de que a prática de plágio e auto-plágio constitui um ilícito académico.

Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, 26 de setembro de 2023

Marta Isabel Marques Postiga

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas termina com a realização do estágio curricular, que tem como principal objetivo a aplicação prática dos conhecimentos científicos adquiridos ao longo dos 5 anos de curso. Assim, ao longo do estágio decorrido no Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA), entre janeiro e abril de 2023, e na Farmácia Falcão (FF), entre maio e agosto de 2023, tive a oportunidade de interligar com a prática profissional os conhecimentos já adquiridos e perceber, de perto, a importância que o farmacêutico, como especialista do medicamento, apresenta nos cuidados de saúde.

O presente relatório está dividido em duas partes e tem como objetivo descrever a minha experiência ao longo do estágio curricular. A primeira parte relaciona-se com as atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular e subdivide-se em 2 secções. Estas apresentam uma breve contextualização do local onde decorreu o estágio, as principais tarefas realizadas ao longo do mesmo e ainda, algumas atividades desenvolvidas com particular interesse para o local de estágio e que necessitaram de pesquisa científica, correspondendo a secção A ao estágio em farmácia hospitalar e a secção B ao estágio em farmácia comunitária. Por outro lado, a segunda parte relaciona-se com o desenvolvimento de dois temas enquadrados nas necessidades observadas durante o estágio em farmácia comunitária e que exigiram uma maior profundidade e pesquisa científica. O primeiro tema tem como objetivo perceber de que forma a nova combinação de ácido bempedóico e ezetimiba, recentemente aprovada em Portugal, pode ser incluída nas linhas de tratamento das dislipidemias e ainda, se esta poderá ser uma opção terapêutica viável para indivíduos que apresentam intolerância às estatinas. Por sua vez, o segundo tema explora o papel da suplementação com crómio na regulação dos níveis de glicose sanguíneos em indivíduos com alterações na homeostasia da glicose e evidencia a importância do estudo contínuo dos suplementos alimentares.

Assim, além das competências obtidas com o estágio curricular, o presente relatório evidencia, ainda, o conhecimento científico adquirido através da elaboração das atividades e do desenvolvimento dos temas.

Agradecimentos

Hoje, passados 5 anos da concretização de um sonho e prestes a concretizar outro – ser farmacêutica – não poderia deixar de agradecer a todos os que comigo se cruzaram, que me ajudaram a terminar esta etapa e acima de tudo, que contribuíram para que esta fosse uma das etapas mais bonitas da minha vida. Assim, passo a agradecer:

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, a todos os professores e auxiliares com quem me cruzei nestes 5 anos. Agradeço os ensinamentos, as partilhas e por me incutirem a ânsia de querer ser sempre melhor.

À professora Doutora Irene Jesus, minha orientadora de estágio e à Comissão de Estágios pelo apoio e ajuda constante ao longo destes 6 meses.

Aos Serviços Farmacêuticos do Hospital Universitario Príncipe de Asturias pela integração, compreensão, ajuda e principalmente, por me fazerem sentir sempre em casa. À Dra. Ana Ginés Palomares, monitora do meu estágio em farmácia hospitalar, pelo acompanhamento e pela preocupação ao longo do estágio. À Cristina por todas as palavras de incentivo e ensinamentos. À Gabri, à Cristina e à Jiaying, companheiras de estágio, pela amizade, companhia e por terem tornado esta experiência memorável.

À Dra. Elisabete Melo, monitora do meu estágio em farmácia comunitária, pela disponibilidade, preocupação e pelo apoio constante em tudo o que foi necessário. Ao Rui, à Maria João, à Sara, à Joana, à Mafalda e ao Tiago por me terem feito sentir sempre parte da equipa, esclarecem todas as dúvidas e terem sempre acreditado em mim. Obrigada pelo companheirismo e amizade!

À AEFUP, ao Núcleo de Ação Social e à Missão País por terem enriquecido o meu percurso e pelos momentos, agora memórias, que vou sempre recordar com carinho.

À Associação Cura +, minha segunda casa, por me ter mostrado a importância do farmacêutico na sociedade, me ter feito crescer pessoal e profissionalmente e acima de tudo, me ter ensinado que “um gesto pode mudar uma vida”. Agradeço a todos os que comigo se cruzaram, em especial à Ana, à Catarina, à Rita e à Sofia. Obrigada pela amizade e por me terem inspirado a querer voar sempre mais alto.

Aos meus amigos – Kika, Luz, Bruna, Cristiano, Fábio, João e Rocha - por terem marcado este percurso e o terem tornado único. Agradeço todos os abraços, todos os momentos divertidos, todas as horas de estudo na biblioteca e acima de tudo, por me terem feito feliz ao longo destes 5 anos.

Aos meus amigos do primeiro dia, Abel e Gabi, por terem estado presentes do início ao fim desta etapa e por serem sempre casa. Obrigada pela paciência, por todas as palavras de incentivo, pelo apoio constante, pela partilha de desafios e, principalmente, por termos vivido este percurso juntos. Obrigada por terem alinhado em tudo, sempre!

Ao Gui pelo abraço-casa, paciência e compreensão. Obrigada por nunca teres duvidado das minhas capacidades, por teres estado lá nos bons e maus momentos e acima de tudo, por me mostrares que a felicidade tem mais sentido quando partilhada. Obrigada por seres o melhor que levo desta etapa!

À minha família por acreditarem sempre que seria capaz e por nunca terem cobrado as ausências. Em especial ao meu avô, por ter torcido sempre para que os exames corressem bem e pelo cuidado constante. Espero que estejas orgulhoso!

Aos meus pais, aos meus irmãos e à Paula por me terem permitido vivenciar esta etapa, por terem vivido sempre as minhas conquistas como se deles se tratasse e pela paciência e compreensão em todos os meus momentos de *stress*. Obrigada por todo o amor e por me mostrarem que não há nada melhor na vida que a família!

A todos, o meu muito e sincero obrigada.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice geral	vii
Índice de Tabelas	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de Abreviaturas.....	ix
Parte 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular	1
Secção A – Farmácia Hospitalar.....	2
1. Contextualização.....	2
2. Cronograma e sua explicação.....	3
3. Atividade 1 – Conversão da antibioterapia intravenosa em oral	5
4. Atividade 2 – Preparação de bolsas de nutrição parentérica e respetiva análise microbiológica.....	7
5. Atividade 3 – Apresentação de indicadores do uso de antibióticos no HUPA no ano de 2022	9
Secção B – Farmácia Comunitária.....	12
1. Contextualização.....	12
2. Cronograma e sua explicação.....	13
3. Atividade 1 – Rastreio à intolerância à lactose.....	15
4. Atividade 2 – Agulhão: Eliminação segura de agulhas e seringas	17
5. Atividade 3 – Autotestes VIH: Aconselhamento em Farmácia	19
Parte 2: Temas de desenvolvimento	22
Tema 1: Ácido Bempedóico e Ezetimiba no tratamento da Hipercolesterolemia primária e Dislipidemia mista.....	23
Tema 2: Suplementação com Crómio na regulação da glicemia	34
Conclusão global	45
Bibliografia.....	47
Anexos	53

Índice de Tabelas

Tabela 1: Programa do estágio em farmácia hospitalar	3
Tabela 2: Cronograma das atividades realizadas em farmácia comunitária	13

Índice de Anexos

Anexo 1 - Apresentação utilizada na atividade “Apresentação de indicadores do uso de antibióticos no HUPA no ano 2022”	53
Anexo 2 – Formações realizadas durante o estágio em farmácia comunitária	54
Anexo 3 – Material de divulgação elaborado no âmbito da atividade “Rastreo Intolerância à lactose”	55
Anexo 3 – Flyer informativo elaborado no âmbito da atividade “Rastreo Intolerância à lactose”	56
Anexo 4 – Cartaz elaborado no âmbito da atividade “Aguilhão: Eliminação segura de agulhas e seringas” para publicação nas redes sociais da FF	57
Anexo 5 – Apresentação para a formação interna à equipa da FF	58

Lista de Abreviaturas

ACSVL1: Acil-CoA sintetase 1 de cadeia muito longa
AFP: Associação de Farmácias de Portugal
AGJ: Alteração da Glicose em Jejum
Akt: Proteína quinase B
AMPK: Proteína ativada por AMP
ApoA-1: Apolipoproteína A-1
ApoB: Apolipoproteína B
ApoB-48: Apolipoproteína B-48
ApoB-100: Apolipoproteína B-100
ATP: Adenosina trifosfato
CEIC: Comité Ético de Investigação Clínica
CFT: Comissão de Farmácia e Terapêutica
CH: Comissão de Hemoterapia
CIPA: Comissão de Infecções e Política de Antibióticos
C_{máx}: Concentração máxima plasmática
Cr(III): Crómio trivalente
Cr(VI): Crómio hexavalente
CTu: Comissão de Tumores
CUMSE: Comité de Uso de Medicamentos em Situações Especiais
CURM: Comissão de Uso Racional do Medicamento
DGAV: Direção Geral de Alimentação e Veterinária
DGS: Direção Geral de Saúde
DM: Diabetes Mellitus
DMT1: Diabetes Mellitus Tipo 1
DMT2: Diabetes Mellitus Tipo 2
EFSA: European Food Safety Authority
ERK: Proteína quinase regulada por sinal extracelular
FF: Farmácia Falcão
FNB: *Food and Nutrition Board*
GLUT- 4: Transportador de glicose 4
HbA1c: Hemoglobina glicada
HDL: Lipoproteínas de elevada densidade

HF: Hipercolesterolemia Familiar
HMG-CoA: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A
HMGCR: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase
HMGCS: 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A sintetase
hsCRP: Proteína C reativa de alta sensibilidade
HUPA: Hospital Universitario Príncipe de Asturias
IDL: Lipoproteínas de intermédia densidade
INFARMED: Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
IRS1: Substrato proteico 1 do recetor de insulina
JNK: Proteína quinase c-Jun-N-terminal
LDL: Lipoproteínas de baixa densidade
LDLR: Recetores LDL
LH: Lípase Hepática
LMWCr: Substância de baixo peso molecular de ligação ao crómio
Lp(a): Lipoproteína a
LPL: Lipoproteína lípase
LPs: Lipoproteínas
MAPK: Proteína quinase ativada por mitogénio
NOAEL: Nível de Efeitos Adversos Não Observados
NP: Nutrição Parentérica
NPC1L1: Transportador Niemann-Pick C1-Like 1
PCSK9: Pró-proteína convertase subtilisina quexina do tipo 9
PI3K: Proteína quinase 3-fosfatidilinositol
PNV: Plano Nacional de Vacinação
PROA: Programa de Otimização de Uso de Antimicrobianos
PTGO: Prova de tolerância à glicose oral
PTP-1B: Proteína tirosina fosfatase 1B
PTS: Programa Troca de Seringas
PVP: Preço de venda ao público
SNS: Serviço Nacional de Saúde
TDG: Tolerância Diminuída à Glicose
VIH: Vírus da Imunodeficiência Adquirida
VLDL: Lipoproteína de muito baixa densidade

Parte 1: Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Hospitalar

1. Contextualização

O meu estágio curricular em Farmácia Hospitalar decorreu, no âmbito do programa Erasmus +, no Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA), em Alcalá de Henares, Madrid. Realizou-se de 23 de janeiro a 21 de abril de 2023 e foi resultante da relação existente entre a Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a Facultad de Farmacia de la Universidad de Alcalá.

O HUPA, localizado no Campus da Universidad de Alcalá, é o centro de referência de assistência direta dos municípios madrilenos de Alcalá de Henares, Anchuelo, Camarma de Esteruelas, Corpa, Meco, Pezuela de las Torres, Santorcaz, Los Santos de la Humosa, Torres de la Alameda, Valdeavero, Valverde de Alcalá e Villalbilla, assistindo, assim, cerca de 245 364 cidadãos.

Os serviços farmacêuticos do HUPA localizam-se no piso zero e -1 da zona oeste do hospital e a sua equipa é constituída por 1 chefe de serviço, 12 farmacêuticos, 8 farmacêuticos residentes, 1 chefe de enfermaria, 6 enfermeiras, 15 técnicas de farmácia e 2 auxiliares administrativos.

A sua principal missão é garantir o acompanhamento farmacêutico necessário para que haja uma farmacoterapia efetiva, segura e adequada ao quadro clínico de cada um dos doentes. Desta forma, os serviços farmacêuticos encontram-se divididos em 5 departamentos, sendo eles:

- Dispensação, Unidose, Segurança e Ensaio Clínicos;
- Gestão;
- Oncologia, Nutrição e Farmacotecnia;
- Urgências, Farmacovigilância e Comité de Uso de Medicamentos em Situações Especiais;
- Dispensação a Pacientes Externos;

Os serviços farmacêuticos participam, ainda, na Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT), Comissão de Infecções e Política de Antibióticos (CIPA), Comité Ético de Investigação Clínica (CEIC), Comissão de Tumores (CTu), Comissão de Hemoterapia (CH), Comité de Uso de Medicamentos em Situações Especiais (CUMSE) e Comissão de Uso Racional do Medicamento (CURM).

2. Cronograma e sua explicação

Tabela 1: Programa do estágio em farmácia hospitalar

Unidade	23/01 a 10/02	13/02 a 28/02	01/03 a 17/03	20/03 a 05/04	06/04 a 21/04
Dispensação, Unidose, Segurança e Ensaio Clínicos					
Gestão					
Oncologia, Nutrição e Farmacotecnia					
Urgências, Farmacovigilância e CUMSE					
Dispensação a Pacientes Externos					

Durante o meu estágio em farmácia hospitalar realizei 5 rotações pelos departamentos dos serviços farmacêuticos do HUPA (Tabela 1).

O primeiro departamento com o qual contactei foi o de Dispensação, Unidose, Segurança e Ensaio Clínicos. Este tem como principal função a dispensa dos medicamentos a todos os doentes ingressados no hospital, assim como garantir que todos os medicamentos existentes na farmácia hospitalar estão no formato unidose. Os profissionais de saúde integrados neste departamento desempenham funções de gestão e controlo da dispensa de estupefacientes e psicotrópicos, sendo ainda responsáveis pela conversão da antibioterapia venosa em oral dos doentes. Durante esta rotação, revi e validei a preparação da medicação para os doentes, analisei casos clínicos, realizei a gestão da dispensa de estupefacientes e ainda, avaliei o quadro clínico de doentes que já podiam iniciar antibioterapia oral.

O departamento de Gestão é responsável pela gestão do stock de todos os medicamentos existentes no serviço, pela encomenda semanal dos mesmos e ainda, pelo contacto com laboratórios na procura de melhores condições económicas para a aquisição dos fármacos. A gestão das validades dos produtos, elaboração de informação para um concurso de biosimilares e elaboração de notas informativas para acompanhar fármacos estrangeiros foram tarefas que desempenhei durante o meu estágio neste departamento.

A reconciliação da medicação dos doentes que ingressam no HUPA é a principal função do departamento de Urgências, Farmacovigilância e CUMSE. A reconciliação pode ser feita, essencialmente, de duas formas, isto é, por entrevista presencial com o doente nas urgências ou de forma eletrónica, tendo o farmacêutico acesso ao historial clínico do doente, assim como à sua prescrição eletrónica e ao seu histórico de levantamento de fármacos na farmácia comunitária. Além disso, este departamento recebe os pedidos de utilização de fármacos em *off-label*, analisa-os com base na bibliografia existente e emite um parecer. Neste departamento, assisti a entrevistas de reconciliação e à realização de reconciliação eletrónica, analisei pedidos de uso de alguns fármacos em *off-label* e elaborei relatórios sobre o consumo de antibióticos pelos diversos departamentos do hospital.

O departamento de Oncologia, Nutrição e Farmacotecnia assume a responsabilidade de preparar os medicamentos citotóxicos, as bolsas de nutrição parentérica e ainda, os medicamentos manipulados. Enquanto estive neste departamento pude assistir à preparação de medicamentos citotóxicos, à preparação de bolsas de nutrição parentérica (ambos em condições de assepsia), à análise das provas microbiológicas feitas às preparações parentéricas que eram elaboradas e ainda, à preparação de colírios de soro autólogo para tratamento do olho seco.

O acompanhamento farmacêutico a doentes não ingressados no hospital, mas que recorrem ao mesmo para levantamento da medicação é a principal responsabilidade que o departamento de Dispensação a Pacientes Externos assume. Durante esta rotação, estive presente em consultas de atenção farmacêutica realizadas quando a dispensa de medicamentos ocorria pela primeira e segunda vez, aprofundei o meu conhecimento em doenças autoimunes e tive, ainda, a oportunidade de dispensar alguns medicamentos.

Durante o estágio, observei a validação de prescrições médicas em cada um dos departamentos e assisti a diversas formações, nos serviços farmacêuticos preparadas pelos farmacêuticos residentes e nas sessões mensais gerais do hospital, que me permitiram aumentar o conhecimento sobre diferentes patologias e respetivas terapêuticas.

3. Atividade 1 – Conversão da antibioterapia intravenosa em oral

Contextualização:

A antibioterapia intravenosa mostra-se muito eficaz no tratamento de infeções bacterianas graves em ambiente hospitalar, viabilizando uma maior monitorização do quadro clínico dos doentes. Contudo, a utilização da via parentérica apresenta alguns riscos, pelo que é importante que haja, em momento adequado, a conversão da terapia antimicrobiana intravenosa em oral.⁽¹⁾

Desta forma, durante o estágio no departamento de Dispensação, Unidose, Segurança e Ensaaios Clínicos fiquei com a responsabilidade de analisar a situação clínica de doentes em antibioterapia venosa e verificar a possibilidade de transição para via oral.

Desenvolvimento/Intervenção:

A passagem para antibioterapia oral apresenta vantagens, tais como a redução do risco de ocorrência de flebites associadas ao cateter intravenoso usado para acesso da medicação, aumento da qualidade de vida do utente, uma vez que pode terminar o tratamento, por via oral, no domicílio e ainda, diminuição de aparecimento de infeções hospitalares, dado que há um processo de alta mais rápido. Além disso, aporta, também, maior conforto, independência e mobilidade para o doente.⁽²⁾

Com situação clínica estável, doentes que estejam em tratamento com antibioterapia venosa entre 48 a 72 horas estão aptos para realizar a conversão em tratamento oral,⁽¹⁾ existindo critérios claros e bem definidos, pelos quais me segui, para avaliar a possibilidade da troca do tipo de administração em cada doente. Sendo assim, é necessário que o doente apresente uma melhoria do quadro clínico, nomeadamente diminuição das manifestações clínicas locais, estabilidade hemodinâmica com normalização dos parâmetros analíticos, tolerância para administração por via oral e ainda, que não apresente febre nem nenhuma patologia do foro digestivo, que possa comprometer a posterior absorção do antibiótico. Além disso, é fundamental conhecer a história clínica do doente, uma vez que determinadas patologias, tais como endocardites e bacteriemias, por exigirem um tratamento mais prolongado necessitam de uma atenção mais individualizada e direcionada.⁽³⁾

O fármaco candidato à substituição da terapia deve apresentar boa disponibilidade oral, boa penetração no foco da infeção e, se for possível, ser a forma oral do fármaco usado intravenosamente. Na eventualidade da última não se verificar, deve ser substituído por um com perfil terapêutico semelhante.⁽²⁾

Para a realização da conversão de antibioterapia, o HUPA apresenta e segue uma norma específica, que me serviu de orientação para esta atividade. Esta norma contempla os objetivos da conversão da antibioterapia, que passam, essencialmente, pelo não comprometimento da terapêutica, pela redução dos efeitos secundários, pela diminuição da duração do internamento hospitalar e ainda, pelo decréscimo da mortalidade e do número de reinternamentos, assim como os critérios pelos quais os farmacêuticos se devem guiar.⁽⁴⁾ Este procedimento, no HUPA, é feito apenas com 3 antibióticos, sendo eles, levofloxacina, linezolida e amoxicilina/ácido clavulânico. Desta forma, verifiquei, a partir do perfil clínico do doente, o diagnóstico efetuado pelo médico, a duração da antibioterapia, a tolerância que este apresentava para a via oral e o estado dos parâmetros analíticos, para, assim, emitir um parecer sobre a conversão do modo de administração da antibioterapia.⁽⁴⁾

Conclusão:

A passagem da antibioterapia venosa para oral apresenta capacidade de melhorar o quadro clínico do doente e deve ser considerada, sempre que possível, uma vez que, para algumas infeções, os antibióticos administrados por via oral são igualmente eficazes, quando comparados com os administrados por via parentérica.⁽³⁾ Além disso e devido ao crescente aparecimento de resistências, a antibioterapia deve ser, cada vez mais, monitorizada e específica para cada infeção em questão. Assim, esta atividade permitiu-me conhecer quais os critérios usados para a conversão da terapia antimicrobiana, a importância da monitorização do tratamento das infeções bacterianas e acima de tudo, a representatividade que estas apresentam no número de internamentos hospitalares.

4. Atividade 2 – Preparação de bolsas de nutrição parentérica e respetiva análise microbiológica

Contextualização:

A nutrição parentérica (NP) é constituída, essencialmente, por hidratos de carbono, lípidos, aminoácidos, oligoelementos, vitaminas e água, constituindo a fonte nutricional de doentes em que nutrição entérica e oral não é suportada.⁽⁵⁾ Assim, a NP era realidade para muitos doentes internados no HUPA e também em domicílio.⁽⁵⁾

Durante o meu estágio no departamento de Oncologia, Nutrição e Farmacotecnia tive a oportunidade de assistir e contribuir para a elaboração das bolsas de nutrição parentérica, para doentes em internamento e em domicílio, assim como para a posterior análise dos resultados microbiológicos.

Desenvolvimento/Intervenção:

Existem dois tipos de NP que se distinguem pela osmolaridade que cada uma apresenta e pela forma de acesso da mesma. A nutrição parentérica total é o tipo de NP que apresenta na sua constituição todas as necessidades nutricionais, quer em macronutrientes como em micro, do doente e que apresenta uma osmolaridade superior a 1000 mOsm/L, sendo administrada por via central. Por outro lado, nutrição parentérica periférica apresenta uma osmolaridade não superior a 650 mOsm/L, não satisfazendo, assim, todas as necessidades nutricionais do doente, sendo administrada por via periférica.⁽⁶⁾ Embora a NP seja a forma de nutrição de muitos doentes quando a nutrição entérica e oral não é possível, é importante haver uma monitorização das necessidades energéticas do doente, uma vez que podem surgir algumas complicações, tais como, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, distúrbios eletrolíticos, complicações hepatobiliares e ainda, infeções.^(5, 7)

O aporte energético e nutricional de muitos doentes do HUPA é garantido através da NP, tendo os Serviços Farmacêuticos um importante papel na validação e elaboração das respetivas bolsas. A prescrição da NP é da responsabilidade do serviço de Endocrinologia consoante as necessidades específicas de cada doente, diariamente, após avaliação dos dados antropométricos do mesmo. Assim, para elaboração das bolsas de nutrição parentérica, o HUPA tem uma norma de trabalho, pela qual se rege, que tem

como objetivo garantir que a NP está disponível na composição solicitada, no tempo adequado e nas condições necessárias de conservação até à dispensa ao doente.

A preparação das bolsas de NP, no HUPA, ocorre em câmaras de fluxo laminar horizontal e apresenta uma ordem sequencial para adição dos compostos, de modo a evitar incompatibilidades existentes entre alguns compostos. Assim, a preparação das bolsas de NP inicia-se com a adição de fosfato e magnésio, seguindo-se a adição dos iões monovalentes (ex: potássio), de glicose, de ião cálcio (incorporado primeiramente em água), de lípidos e por fim, de vitaminas e oligoelementos. É importante ter em atenção que o fosfato e o cálcio não podem ser adicionados juntos à bolsa de NP, uma vez que originam formação de precipitados. Sendo assim, é imperativo que, durante a preparação da NP, se verifique se há formação de precipitados e que haja retirada de ar, aquando do fecho da bolsa de NP. Após a preparação e antes das bolsas de NP serem, devidamente, acondicionadas no frigorífico até ao momento de dispensa ao doente, são retiradas para análise 2 amostras de uma bolsa de NP (por cada 3 bolsas preparadas). Posteriormente, as amostras são enviadas ao laboratório do hospital para que haja despiste da presença de microrganismos. Os resultados são, depois, colocados no sistema informático, para assim ser possível a verificação dos mesmos pelos serviços farmacêuticos.

Conclusão:

A prescrição das bolsas de NP deve ser sempre ajustada às necessidades energéticas e nutricionais do doente, de modo que não haja nenhuma complicação associada à sua utilização. Com esta atividade, consegui acompanhar de perto a validação e preparação das bolsas de NP e perceber a importância da especificidade destas e da correta ordem de adição dos compostos.

5. Atividade 3 – Apresentação de indicadores do uso de antibióticos no HUPA no ano de 2022

Contextualização:

No HUPA, a equipa de Programa de Otimização de Uso de Antimicrobianos (PROA) é a equipa responsável por definir e instituir todas as normas orientadoras relativas ao uso de antibióticos no hospital e assim, permitir uma utilização mais facilitada dos mesmos durante a prática clínica. Para além disso, tem a responsabilidade de monitorizar e analisar o consumo de antibióticos no hospital durante um dado ano.⁽⁸⁾

Assim, durante a minha passagem no departamento de Urgências, Farmacovigilância e CUSME foi-me proposto analisar os dados sobre o consumo de antibióticos no HUPA durante o ano de 2022, compará-los com os obtidos pela Comunidade de Madrid e elaborar uma breve apresentação para a equipa dos Serviços Farmacêuticos.

Desenvolvimento/Intervenção:

Os fármacos com ação antimicrobiana são um dos grupos terapêuticos com maior representatividade na farmacoterapia prescrita em ambiente hospitalar. A incorreta utilização deste grupo de fármacos pode potenciar o aparecimento de efeitos adversos ao doente, prolongar o estado da infeção, aumentar o gasto económico hospitalar e ainda, levar ao aparecimento de bactérias resistentes.⁽⁹⁾ Assim, a equipa PROA elabora medidas que permitam um maior controlo do uso deste grupo terapêutico, garantindo que existe o menor número de efeitos adversos para o doente, o menor custo económico para o hospital e acima de tudo, a maior eficácia terapêutica, mas com a menor alteração possível da microbiota.⁽⁹⁾ Além disso, estas diretrizes têm, também, como objetivo direcionar a profilaxia de algumas infeções para reduzir o número de infeções bacterianas associadas ao internamento hospitalar e respetivos cuidados de saúde.⁽⁹⁾

Como já referido, anualmente, a equipa PROA tem de elaborar um parecer sobre o consumo de antibióticos no hospital durante o ano anterior, para, posteriormente, existir uma monitorização da terapia antimicrobiana, a nível hospitalar. No HUPA, para elaboração deste relatório recolheram-se os dados (de plataforma própria e partilhada pela comunidade de Madrid) do consumo de

antibióticos da comunidade de Madrid, que abrange a utilização por todos os hospitais madrilenos, do HUPA e de cada serviço diferenciado do HUPA. Da extração dos dados, avaliam-se 3 parâmetros: a prevalência do uso de antibióticos (expresso em %), a razão entre o número de prescrições de amoxicilina pelo número de prescrições de amoxicilina combinada com ácido clavulânico (expressa em %) e o consumo de fluoroquinolonas (expressa em %). No que concerne ao parâmetro que avalia a prescrição de amoxicilina comparativamente à combinada com ácido clavulânico, este é avaliado, ainda, consoante a faixa etária, isto é, a prescrição no grupo dos 15-65 anos e no grupo com idade > 65 anos. Para se considerar que existiu, comparativamente ao ano anterior, uma melhoria dos indicadores no HUPA deve ocorrer uma diminuição na prevalência do uso de antibióticos, um aumento da % da razão da prescrição de amoxicilina pela amoxicilina combinada com ácido clavulânico e uma diminuição no consumo de fluoroquinolonas.

Para a elaboração da apresentação para os elementos dos serviços farmacêuticos, foi-me solicitado que avaliasse apenas os indicadores do HUPA e da Comunidade de Madrid no ano de 2022, que estabelecesse um quadro comparativo relativamente à realidade dos restantes hospitais madrilenos e aos resultados obtidos em 2021, de forma a aferir acerca da melhoria, ou não, dos mesmos. O anexo 1 exhibe os resultados obtidos no HUPA e na comunidade de Madrid. Ao analisar os valores obtidos concluiu-se que houve um aumento da prevalência do uso de antibióticos do ano de 2021 para 2022, contrariando o que se pretende – diminuir o uso de antibióticos para garantir mais benefícios para o doente e combater o desenvolvimento de infeções multirresistentes.⁽⁸⁾ No entanto, verificou-se que o HUPA apresenta um menor consumo relativamente à comunidade de Madrid. Além disso, no que concerne à % da razão da prescrição de amoxicilina pela amoxicilina combinada com ácido clavulânico, foi possível verificar o mesmo comportamento em ambos os grupos etários, isto é, um pretendido aumento no HUPA e uma diminuição na comunidade de Madrid, contrariando o que se pretende – reduzir a prescrição de amoxicilina combinada com ácido clavulânico apenas aos casos em que é necessária a terapia com combinação. Contudo, importa referir que, embora tenha ocorrido uma diminuição neste indicador na comunidade de Madrid entre 2021 e 2022, em valor absoluto este é superior ao obtido pelo HUPA. Por fim, o consumo de

fluroquinolonas diminuiu tanto na comunidade de Madrid como no HUPA, observando-se o comportamento pretendido.

Conclusão:

Após análise e elaboração da apresentação destes indicadores apresentei toda a informação à equipa dos serviços farmacêuticos do HUPA, o que me permitiu conhecer melhor o funcionamento da equipa PROA, assim como a sua importância para um uso de antibioterapia mais seguro e eficaz. A monitorização contínua do consumo de antibióticos e o estabelecimento de diretrizes orientadoras para o seu uso são imperativas para potenciar a eficácia antimicrobiana, diminuir os efeitos negativos associados à utilização incorreta de antibióticos e principalmente, combater o aparecimento de resistências.⁽¹⁰⁾

Secção B – Farmácia Comunitária

1. Contextualização

O meu estágio curricular em farmácia comunitária realizou-se na Farmácia Falcão (FF), durante o período de 15 de maio a 14 de agosto de 2023. Localizada na Praceta do Professor Egas Moniz 112 com código postal 4100-221, Porto, a FF é sócia da Associação de Farmácias de Portugal (AFP) e o seu horário de funcionamento é das 9h às 22h de segunda-feira a sábado e das 10h às 22h ao domingo. O sistema informático utilizado na FF é o 4DigitalCare, programa com o qual aprendi e trabalhei durante os 3 meses de estágio.

Uma vez que a FF se localiza à face da Avenida da Boavista e próxima do Parque da Cidade do Porto, o público-alvo é bastante diversificado, incluindo utentes fidelizados à farmácia, representando a maioria e utentes pontuais, nomeadamente turistas. Além disso, a FF está próxima de clínicas médico dentárias e estéticas que acabam por direcionar os seus utentes à farmácia. Assim, são muitos os utentes que procuram a FF para aconselhamento de produtos de higiene oral, produtos capilares e de produtos dermocosméticos.

A direção técnica da FF é da responsabilidade da Dra. Elisabete Melo e a equipa é constituída por seis farmacêuticos e duas técnicas de farmácia.

A FF tem como principal missão a correta e segura dispensa da medicação e o acesso a produtos de saúde e bem-estar. Para tal, apresenta vários serviços disponíveis aos seus utentes, sendo eles, a medição de parâmetros bioquímicos (glicemia, colesterol total, triglicéridos e ácido úrico) e tensão arterial, a administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV), a recolha de resíduos resultantes do uso de medicamentos através da Valormed e o projeto “Seringas só no Agulhão”, que garante a correta eliminação de agulhas e seringas.

A farmácia apresenta, ainda, serviço de nutrição, podologia e enfermagem, sendo estes da responsabilidade, respetivamente, de podologista, nutricionista e enfermeira certificadas.

2. Cronograma e sua explicação

Durante os três meses de estágio na FF, desenvolvi as atividades expressas na tabela 2.

Tabela 2: Cronograma das atividades realizadas em farmácia comunitária

Atividades desenvolvidas	Período			
	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e confirmação de encomendas				
Armazenamento de produtos farmacêuticos				
Controlo de stocks e gestão de validades				
Devoluções e regularização de devoluções de produtos farmacêuticos				
Medição de parâmetros bioquímicos				
Atendimento com supervisão				
Atendimento autónomo				
Aconselhamento farmacêutico				
Dispensa de medicamentos e outros produtos de saúde				
Verificação do receituário				
Participação em formações				
Dinamização de rastreio à Intolerância à lactose				
Dinamização da publicação "Agulhão: Eliminação segura de agulhas e seringas"				
Dinamização da formação "Autotestes VIH: Aconselhamento em Farmácia"				

No início do estágio, em maio, foram-me principalmente atribuídas tarefas de *BackOffice*. A receção e confirmação de encomendas e o armazenamento/arrumação de produtos farmacêuticos foram tarefas bastante importantes para aprender a utilizar de forma autónoma o programa 4DigitalCare, assim como para começar a relacionar os nomes comerciais com as suas respetivas substâncias ativas. Uma outra tarefa que contribuiu para fomentar esta integração de conhecimentos foi o controlo de stocks e a gestão de validades. Esta tarefa evidenciou a importância de existir uma boa gestão dos produtos desde o momento de encomenda dos mesmos até ao momento da sua receção e armazenamento. Neste período, tive a oportunidade de calcular o preço de venda ao público (PVP) de vários produtos, perceber a forma de cálculo e começar a estabelecer um primeiro contacto com o público e com o aconselhamento farmacêutico, através das chamadas telefónicas recebidas na

FF. Estas tarefas foram executadas desde a fase mais precoce do estágio até ao período final do mesmo.

No final do mês de maio, tive a oportunidade de assistir, numa primeira fase, a atendimentos realizados pelos profissionais da FF e posteriormente, de realizar atendimentos com a sua supervisão. Estes atendimentos foram importantes para compreender e adquirir ferramentas que permitissem abordar adequadamente cada utente, assim como, as perguntas essenciais a fazer para efetuar o melhor aconselhamento e dispensa possível. Neste período, iniciei, ainda, a medição de parâmetros bioquímicos e de tensão arterial, aos utentes que o solicitavam. Para além disso, realizei, no final de junho, um rastreio à intolerância à lactose, que permitiu aumentar a literacia dos utentes relativamente a este tema.

No mês de julho, iniciei o atendimento autónomo, deparando-me com algumas dificuldades no que concerne ao aconselhamento de produtos de venda livre, nomeadamente, produtos de dermocosmética, que facilmente foram ultrapassadas com a ajuda dos colegas da FF e com as inúmeras formações (anexo 2), que assisti ao longo de todo o estágio e que me permitiram aprofundar o conhecimento sobre diversos produtos existentes na farmácia disponíveis para aconselhamento farmacêutico. Além disso, e de forma a preparar-me para o atendimento autónomo, ao longo de todo o estágio, foram-me apresentados casos práticos que refletiam situações reais que ocorrem, frequentemente, em contexto de atendimento, para que pudesse pesquisar, informar-me e assim, estar melhor preparada para aconselhar. Desenvolvi, ainda em julho, uma publicação sobre o programa “Seringas só no Agulhão” para divulgação do mesmo nas redes sociais da FF.

A verificação do receituário, com a qual tive contacto em julho, permitiu-me conhecer as principais entidades com as quais o Serviço Nacional de Saúde (SNS) tem acordo, o controlo existente na dispensa de estupefacientes e psicotrópicos e os fatores a ter em conta na análise de prescrições manuais. Aquando da verificação do receituário, elaborei uma tabela com os códigos das entidades de participação, para afixação no *BackOffice*, de forma a facilitar a consulta por todos os elementos da equipa da FF.

Em agosto, realizei a formação interna à equipa sobre o tema “Autotestes VIH: Aconselhamento em farmácia” após solicitação do mesmo em atendimento.

3. Atividade 1 – Rastreio à intolerância à lactose

Contextualização:

A intolerância à lactose traduz-se na incapacidade da digestão da lactose, açúcar presente no leite e seus derivados, por deficiência (ausência total ou perda de atividade) da enzima responsável pela sua digestão, a lactase.⁽¹¹⁾ Com o crescente aumento do interesse da população para com este tema e dado alguns relatos de dor e desconforto abdominal por parte de alguns utentes da FF, surgiu a ideia de proceder à realização de um rastreio à intolerância à lactose no dia 28 de junho de 2023.

Assim, lançaram-me o desafio de preparar este rastreio, que envolveu a elaboração de publicações e cartazes de divulgação nas redes sociais, a criação de um *flyer* com informação científica pertinente para distribuir no dia do rastreio (anexo 3) e a definição de toda a logística do decurso da atividade no dia definido.

Desenvolvimento/Interação:

Segundo a Sociedade Portuguesa de Gastroenterologia, um terço da população portuguesa é intolerante à lactose. De facto, o contacto com utentes que suspeitam apresentar esta intolerância em contexto de atendimento é bastante comum, uma vez que muitos apresentam os sintomas típicos desta intolerância.^(12, 13)

A lactose é um açúcar que existe naturalmente no leite, resultando de uma ligação β -1,4 entre uma molécula de galactose e glicose.⁽¹⁴⁾ Para que a lactose ingerida possa, posteriormente, ser absorvida no intestino humano é necessário que ocorra a sua hidrólise em galactose e glicose, processo que é catalisado pela enzima lactase.⁽¹²⁾ Quando se verifica uma deficiência nesta enzima, a diarreia, dor e inchaço abdominal, flatulência e náuseas são os sintomas mais frequentemente associados ao quadro de intolerância à lactose.⁽¹¹⁾

O aumento da concentração de lactose no intestino, como resultado da impossibilidade de conversão em galactose e glicose, contribui para um aumento da carga osmótica. Para além disso, a lactose é, por sua vez, fermentada pela microbiota intestinal, levando à formação de ácidos gordos de cadeia curta e gases, tais como hidrogénio (H_2), dióxido de carbono (CO_2) e metano (CH_4).⁽¹¹⁾ Contudo, importa salientar que a gravidade dos sintomas não é linear e depende

de alguns fatores individuais tais como a quantidade de lactose ingerida, a concentração e funcionalidade da enzima lactase no intestino, a microbiota intestinal e a motilidade intestinal de cada indivíduo.⁽¹⁴⁾

Para a realização do rastreio na farmácia FF, utilizamos um método que tem por base a medição dos níveis de glicemia no sangue do utente em 3 momentos diferentes, isto é, no momento de chegada à farmácia, 10 minutos após a primeira medição e 10 minutos após a segunda medição. Para o efeito, o utente deve estar em jejum, de pelo menos duas horas, e o resultado é obtido tendo em conta o intervalo obtido entre a última e a primeira medição. Importa referir que, para realização do teste, após a primeira medição, o utente teve de ingerir 150 ml de lactose. Este método, embora pouco específico e pouco sensível, permite aferir se existiu hidrólise de lactose pela lactase, considerando o aumento do valor de glicemia sanguíneo como resultado da absorção de glicose proveniente da degradação da lactose.⁽¹⁴⁾

Além disso, o teste apresenta critérios de inclusão e exclusão claros e definidos que ajudaram a selecionar os utentes para o rastreio. Assim, indivíduos com mais de dezoito anos, que apresentavam dois ou mais sintomas e que estivessem em jejum ou sem ingestão de alimentos há mais de duas horas estavam aptas para realizar o rastreio. Por outro lado, no caso do utente apresentar síndrome do intestino irritável, doença celíaca ou histórico de cirurgia gastroenterológica ficaria excluído da realização do teste.

O rastreio teve bastante adesão por parte dos utentes da FF, tendo sido ocupadas as 15 vagas disponíveis. Os resultados foram calculados com base na diferença do valor de glicemia da última e da primeira medição e consoante o valor obtido inferiu-se se a intolerância estava presente ou não. Em caso de se verificar um aumento do valor de glicemia superior a 20 mg/dL considerou-se o indivíduo tolerante, enquanto uma variação entre 0 a 20 mg/dL reflete intolerância à lactose. Dos 15 utentes rastreados, 8 apresentavam intolerância à lactose e 7 apresentavam tolerância à mesma.

Conclusão:

A realização do rastreio à intolerância à lactose permitiu aprofundar o meu conhecimento sobre esta temática e permitiu melhorar as estratégias de comunicação com o utente. Embora o rastreio tenha permitido aos utentes

ficarem com uma pequena visão da sua realidade, dada a pouca sensibilidade e especificidade que este teste apresenta o utente deve solicitar junto do médico provas de diagnóstico mais específicas, como o teste respiratório de hidrogénio para deteção desta intolerância. Este consiste na medição de hidrogénio, gás resultante da fermentação da lactose pela microbiota, expirado em jejum e após a ingestão de 25 a 50 g de lactose em intervalos de 15 minutos durante 3 horas, expressando-se os resultados positivos por um aumento de 20 ppm da concentração de hidrogénio expirado.⁽¹⁴⁾

Esta atividade realçou, ainda, a importância do farmacêutico comunitário na deteção de sintomas desta intolerância, assim como no aconselhamento de suplementos da enzima lactase e alterações na dieta.

Para tal, distribuiu-se, no final do rastreio, um *flyer* com uma breve explicação da intolerância e com formas de a ultrapassar, nomeadamente o recurso a suplementos alimentares da enzima lactase e a ingestão de alimentos sem lactose, uma vez que a intolerância não tem cura.

4. Atividade 2 – Agulhão: Eliminação segura de agulhas e seringas

Contextualização:

Apesar de muitos portugueses já terem conhecimento que podem rejeitar os medicamentos fora do prazo de validade, assim como as suas respetivas embalagens, nos contentores da Valormed – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, existentes nas farmácias comunitárias, a verdade é que ainda existem muitas dúvidas e poucas soluções para a rejeição de seringas e agulhas utilizadas por utentes na administração da sua medicação.

De forma a garantir uma eliminação segura e ecológica das seringas e agulhas usadas pelos utentes, a AFP lançou o programa “Seringas, só no Agulhão”, o qual a FF aderiu e disponibiliza, atualmente, aos seus utentes.⁽¹⁵⁾

Após verificar a procura deste serviço pelos utentes da FF e por sugestão da equipa, fiquei encarregue de elaborar uma publicação para as redes sociais da FF, de modo a alargar o conhecimento deste projeto e divulgar a sua existência, já que este não está presente em todas as farmácias. Desta forma, elaborei um cartaz que contém uma breve explicação do projeto e da facilidade com que os utentes o podem utilizar (anexo 4).

Desenvolvimento/Interação:

As farmácias comunitárias portuguesas, antes do projeto “Seringas, só no Agulhão” ser lançado, já realizavam, através do Programa Troca de Seringas (PTS) a recolha de seringas usadas, sendo este essencialmente destinado a indivíduos utilizadores de drogas injetáveis. Aquando da entrega das seringas usadas na farmácia para posterior destruição, eram entregues aos utilizadores novas seringas esterilizadas, no sentido de combater a partilha de agulhas usadas e consequentemente, a disseminação de várias infeções.⁽¹⁶⁾ Contudo, não existia uma alternativa segura para os utentes diabéticos e os que usam medicação injetável de rejeitar corretamente as seringas e agulhas utilizadas.

A picada accidental por seringa contaminada com material infeccioso é forma de transmissão de infeções, como da infeção por vírus da imunodeficiência humana (VIH), da hepatite B e da hepatite C, apresentado esta forma de transmissão uma importante contribuição, especialmente, para o aparecimento de novos casos de infeção por vírus da hepatite B e hepatite C.⁽¹⁷⁾ Assim e para salvaguarda da saúde pública, surgiu o projeto lançado pela AFP que permite aos utentes rejeitar corretamente e de forma segura estes resíduos resultantes da administração da sua medicação.

O projeto “Seringas, só no Agulhão” consiste, então, na disponibilização de um contentor amarelo (agulhão) existente nas farmácias, onde os utentes podem depositar seringas e agulhas usadas. Este apresenta um importante papel na redução da transmissibilidade de determinadas infeções, uma vez que elimina possíveis exposições a material biológico de outros indivíduos por picada accidental. Além disso, torna-se uma medida mais ecológica para a eliminação deste tipo de material.⁽¹⁶⁾

Atualmente, o projeto “Seringas, só no Agulhão” pode ser encontrado em 130 farmácias ao longo de todo o país. Estima-se que entre 2019, ano em que o projeto foi implementado, e 2021, este projeto recolheu cerca de 300 mil seringas, o que evidencia a dimensão que estas apresentam em termos de resíduos resultantes do uso de medicação. Assim, é crucial garantir que os utentes estão informados da existência do Agulhão, para reduzir o impacto ecológico e os riscos de contaminação.^(18, 19)

Conclusão:

O projeto “Seringas, só no Agulhão” torna-se, então, uma solução concreta para uma problemática social e que pode acarretar inúmeros riscos para a sociedade. Por conseguinte, após a publicação feita nas redes sociais da FF, pude observar, de perto, a maior procura por este serviço, tendo até existido chamadas telefónicas para a farmácia para confirmar a existência do mesmo.

Esta atividade permitiu-me compreender a importância que o farmacêutico comunitário tem em todas as fases do ciclo de vida do medicamento, isto é, desde o momento em que é dispensado até ao momento de proceder à sua correta eliminação. Apesar de muitos utentes já estarem conscientes da existência do Agulhão, considero fundamental a constante divulgação do mesmo e a expansão a um maior número de farmácias, para assim conseguir dar resposta a todos os utentes do país.

5. Atividade 3 – Autotestes VIH: Aconselhamento em Farmácia**Contextualização:**

Aconselhamento farmacêutico é o ato em que o farmacêutico transmite informação ao doente, orientando-o e alertando-o, de modo que, no final, o utente consiga tomar as decisões com maior benefício para a sua saúde.⁽²⁰⁾ Assim, é objetivo do farmacêutico comunitário garantir o melhor aconselhamento farmacêutico e, para tal, é necessário manter-se informado sobre os diversos produtos existentes na farmácia. Sendo os autotestes VIH uma realidade recente nas farmácias comunitárias e após solicitação do mesmo em contexto de atendimento, pareceu-me adequado realizar uma formação interna acerca deste tema, para que a equipa da FF consiga esclarecer todas as dúvidas dos seus utentes e saiba transmitir toda a informação necessária para correta utilização deste teste orientador de diagnóstico. Além disso, a localização da FF, próxima de clínicas médico-dentárias, aumenta o contacto com esta temática, uma vez que muitos procuram autotestes VIH, quando ocorre picada acidental por agulha.

Desenvolvimento/Interação:

O Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) apresenta 2 tipos, o VIH-1 e o VIH-2, sendo o VIH-2 o tipo que apresenta menor virulência e menor

transmissibilidade. Além disso, epidemiologicamente, o VIH-2 encontra-se confinado, maioritariamente, ao continente africano, enquanto o VIH-1 apresenta uma distribuição homogénea por todo o mundo.⁽²¹⁾ Relativamente à sua forma de transmissão, esta pode ocorrer de múltiplas formas, nomeadamente, relações sexuais desprotegidas (homossexuais e heterossexuais), transfusão sanguínea de indivíduos infetados, partilha de seringas contaminadas, transplante de órgãos, transmissão via materna (durante gravidez, parto e amamentação) e por picada acidental de agulhas contaminadas.⁽²¹⁾

Em Portugal, a infeção por HIV é uma preocupação, tendo ocorrido, entre 2020 e 2021, 1079 novos casos de infeção em adultos e adolescentes e 298 mortes associadas à infeção por este vírus.⁽²²⁾ De forma a controlar a epidemia por VIH e diminuir o aparecimento de novos casos, existem intervenções específicas relacionadas com prevenção, diagnóstico e literacia, das quais os autotestes VIH fazem parte.⁽²²⁾

Os autotestes VIH têm como principal objetivo aumentar o acesso ao diagnóstico, permitindo a sua realização por indivíduos que apresentam um maior risco de infeção e uma maior dificuldade na obtenção de serviços de diagnóstico. Além disso, o recurso a estes autotestes permite identificar mais precocemente casos de infeção por VIH, que devem ser confirmados, posteriormente, por teste Elisa.⁽²²⁾

A procura pelos autotestes VIH tem aumentado, anualmente. Entre 2019 (ano de início da sua comercialização em farmácias) e 2021, venderam-se cerca de 8133 testes, verificando-se uma maior procura, a nível nacional, em Lisboa e no Porto, respetivamente.⁽²²⁾

O autoteste VIH é um teste imunocromatográfico, que através de uma gota de sangue, deteta a presença de anticorpos VIH-1 e VIH-2, sendo este de utilização única. Assim, permite ao utente verificar o seu estado serológico, após uma possível exposição ocorrida há mais de 3 meses, expressando-se os resultados pelo aparecimento de 2 linhas (linha controlo e linha teste) ao final de 15 minutos.⁽²³⁾

Apesar do teste vir acompanhado de um folheto informativo, a verdade é que muitos são os utentes que questionam os farmacêuticos relativamente ao funcionamento do teste, à utilização do dispositivo teste e às medidas a tomar consoante o resultado obtido. Assim, elaborei uma apresentação (anexo 5) e

dinamizei-a junto da equipa da FF. Durante a apresentação, foram abordados os tópicos: a infeção por VIH, a realidade existente em Portugal, o objetivo dos autotestes, o funcionamento do mesmo e questões que considero ser fundamentais transmitir aquando da dispensa deste produto.

Conclusão:

A infeção por VIH continua a ser uma das maiores preocupações epidemiológicas em Portugal e várias são as estratégias desenvolvidas para que o número de novas infeções diminua. Assim, é imperativo que os farmacêuticos se mantenham atualizados, de forma a conseguir transmitir toda a informação necessária para que os utilizadores de autotestes saibam como realizar o teste e como proceder em caso de teste positivo, para salvaguarda da saúde pública.

Esta atividade permitiu-me conhecer uma nova estratégia orientadora de diagnóstico, tomar consciência da realidade existente em Portugal e, acima de tudo, entender a importância dos farmacêuticos comunitários como agentes de saúde pública.

Parte 2: Temas de desenvolvimento

Tema 1: Ácido Bempedóico e Ezetimiba no tratamento da Hipercolesterolemia primária e Dislipidemia mista

Introdução

As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte no mundo, morrendo cerca de 35 mil pessoas por ano em Portugal, representando um terço de toda a mortalidade da população.⁽²⁴⁾ Dado que as dislipidemias são fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular, os antidislipidémicos, juntamente com alterações nos hábitos alimentares e quotidianos, mostram-se importantes na prevenção do aparecimento destas patologias.

Segundo o relatório de monitorização do consumo de medicamentos em meio ambulatorio, realizado pelo INFARMED, entre janeiro e abril de 2023, os antidislipidémicos foram a classe terapêutica mais utilizada pelos doentes portugueses. Além disso, este relatório indica, ainda, que a atorvastatina e a rosuvastatina se encontram entre as dez substâncias ativas com maior utilização durante este mesmo período, ocupando, respetivamente, o primeiro e o oitavo lugar. Estes dados evidenciam a relevância que os antidislipidémicos, e mais concretamente as estatinas, apresentam na farmacoterapia dos utentes portugueses.⁽²⁵⁾

Recentemente, o INFARMED autorizou, para comercialização em Portugal, uma nova combinação de 180 mg de ácido bempedóico com 10 mg de ezetimiba, sob o nome comercial de Nustendi® para o tratamento da hipercolesterolemia primária familiar (heterozigótica) e não familiar e dislipidemia mista.⁽²⁶⁾ O interesse em explorar cientificamente esta combinação e perceber se esta pode ser uma alternativa às estatinas, uma vez que alguns indivíduos apresentam intolerância às mesmas, deveu-se ao facto de ter percebido, durante o período de atendimento na FF, a frequência com que os antidislipidémicos eram dispensados e assim, perceber a necessidade dos farmacêuticos estarem sempre atualizados relativamente a este tema. Neste contexto, realizei uma pesquisa científica que me permitiu aprofundar o conhecimento sobre as dislipidemias, o arsenal terapêutico disponível em Portugal e de que forma a combinação de ácido bempedóico e ezetimiba, novidade nas linhas de tratamento, pode ser incluído nas mesmas.

Lipoproteínas e transporte de lípidos

O colesterol e os triglicerídeos são os lípidos com maior interesse clínico, apresentando diversas funções no organismo. O colesterol tem como função a produção de hormonas esteroides, ácidos biliares e oxisteróis e ser parte da constituição da membrana celular.⁽²⁷⁾ Por sua vez, os triglicerídeos são responsáveis pelo fornecimento de energia ao tecido muscular e adiposo.⁽²⁸⁾

O transporte de lípidos, endógenos ou provenientes da dieta, através da corrente sanguínea é possível devido à existência de lipoproteínas (LPs).⁽²⁹⁾ Estas consistem em moléculas de colesterol esterificado ou não esterificado, fosfolípidos e triglicerídeos acoplados a componentes proteicas designadas apolipoproteínas e podem ser produzidas no fígado ou intestino. As apolipoproteínas são importantes componentes estruturais e funcionam como ligantes para recetores celulares, assim como inibidores ou ativadores enzimáticos.⁽³⁰⁾ Dependendo das apolipoproteínas presentes, assim como das quantidades dos diferentes lípidos, as LPs podem ser classificadas em diferentes subclasses:⁽³¹⁾ lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL), lipoproteínas de intermédia densidade (IDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), lipoproteínas de elevada densidade (HDL), quilomicrons e lipoproteínas a (Lp(a)).⁽³⁰⁾ A densidade das lipoproteínas relaciona-se com a proporção existente entre a quantidade de proteína e a quantidade de lípidos. Deste modo, surgiu a designação de “bom” e “mau colesterol”, respetivamente, uma vez que, as HDL apresentam uma porção proteica superior à lipídica, verificando-se o contrário nas LDL.⁽²⁹⁾

No que concerne aos triglicerídeos, quilomicrons e VLDL são as lipoproteínas que apresentam maior concentração deste tipo de lípido, enquanto as LDL, IDL e HDL apresentam uma maior quantidade de colesterol.⁽³¹⁾ Por sua vez, a Lp(a) apresenta quantidade semelhante de colesterol e triglicerídeos. Além disso, as apolipoproteínas maioritárias presentes nas diferentes LPs também diferem, tendo as VLDL, IDL e LDL a apolipoproteína B-100 (ApoB-100), as HDL a apolipoproteína A-1 (ApoA-1), as quilomicrons a apolipoproteína B-48 (ApoB-48) e as Lp(a) apolipoproteína A, como apolipoproteína maioritária, respetivamente.⁽³⁰⁾

As LPs atuam no transporte de lípidos do intestino para outros tecidos para armazenamento, assim como no transporte de lípidos dos tecidos para o

fígado, para que aí ocorra degradação dos mesmos.⁽³¹⁾ O metabolismo lipídico pode ocorrer por via exógena ou por via endógena, estando estas relacionadas, respetivamente, com a absorção intestinal de lípidos e posterior transporte realizado pelas quilomicrons e com a produção de lípidos pelo fígado, havendo posterior transporte dos mesmos pelas VLDL, LDL ou HDL.^(31, 32)

Após ingestão de gordura na dieta, esta é digerida no intestino, ocorrendo, posteriormente, nos enterócitos a combinação de triglicerídeos com colesterol e ApoB-48, dando origem às quilomicrons.⁽³³⁾ Estas vão atravessar os vasos linfáticos e, por ação da lipoproteína lípase (LPL), vai ocorrer hidrólise de triglicerídeos, originando libertação e respetiva absorção pelos tecidos periféricos. As quilomicrons, após a hidrólise dos triglicerídeos, dão origem às quilomicrons remanescentes que são, posteriormente, captadas para o fígado e aí eliminadas pela ação da proteína 1 adaptadora dos recetores LDL.⁽²⁸⁾

Por outro lado, no fígado ocorre produção de lípidos, fundamentalmente de VLDL. Por ação da LPL, as VLDL vão sofrer hidrólise dos triglicerídeos, libertando-os para armazenamento e consumo de energia. Este processo origina a formação de partículas remanescentes, que podem ser capturadas pelo fígado ou sofrer ação da lípase hepática (LH), transformando-se em LDL. As LDL podem ser assimiladas como fonte de colesterol pelas células periféricas ou ser captadas hepaticamente pelos recetores LDL (LDLR), para ocorrer posterior conversão do colesterol em ácidos biliares. OS LDLR são continuamente utilizados, até ocorrer degradação dos mesmos pela pró-proteína convertase subtilisina quexina do tipo 9 (PCSK9).^(28, 33, 34)

Quando se verifica um excesso plasmático de colesterol, ocorre transporte reverso do colesterol das células periféricas para o fígado, por ação das HDL, para eliminação posterior do colesterol.^(28, 33)

A via do mevalonato é outra via que o organismo humano utiliza para a produção endógena de colesterol.^(29, 34) Esta via sintética inicia-se com a formação da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), por ação da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A sintetase (HMGCS), partindo de uma molécula de acetilcoenzima A e de uma molécula de acetoacetilcoenzima A. A HMG-CoA, anteriormente formada, vai originar mevalonato, através da ação da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase (HMGCR), sendo esta a etapa limitante desta via biossintética.⁽²⁷⁾ Posteriormente, o mevalonato é convertido em dois

isoprenos, que por ação de reações de condensação sequentes, originam o esqualeno. Para ocorrer formação de colesterol, o esqualeno sofre um conjunto de alterações que o transformam primeiramente em lanosterol e posteriormente em colesterol.^(29, 34)

Fisiopatologia da Hipercolesterolemia primária e Dislipidemia mista

Dislipidemias são patologias que se caracterizam por modificações nos níveis normais de LPs na corrente sanguínea, clinicamente importantes no desenvolvimento de aterosclerose, devido ao potencial aterogénico que algumas apresentam.⁽³⁵⁾ Estas modificações expressam-se pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e/ou LDL (“mau colesterol”) e pela diminuição dos níveis de HDL (“bom colesterol”).⁽³⁶⁾ As variações referidas podem ocorrer por alterações genéticas e serem consideradas dislipidemias genéticas ou por influência de múltiplos fatores.⁽³⁰⁾

A hipercolesterolemia é fator de risco para desenvolvimento de doença cardiovascular⁽²⁷⁾ e surge como consequência de alterações no metabolismo das lipoproteínas, expressando-se através do aumento dos níveis de colesterol total, LDL e/ou diminuição dos níveis de colesterol HDL.⁽³⁷⁾ Esta patologia pode ser primária, tendo origem genética ou idiopática, ou secundária a uma doença ou a outros fatores.⁽³⁸⁾

A Hipercolesterolemia Familiar (HF), doença autossómica dominante, é a hipercolesterolemia mais comum e caracteriza-se por níveis elevados de colesterol LDL no sangue, que decorrem de uma mutação num dos três seguintes genes: LDLR, apolipoproteína B (APoB) e PCSK9, podendo esta ser heterozigótica ou homozigótica.⁽³⁷⁾ Estas mutações originam uma perda de função no LDLR, uma perda na ligação ao LDLR devido a alterações na ApoB e ainda, uma intensificação da ação da PCSK9. Tal diminui a captação hepática de LDL com consequente aumento dos níveis séricos de LDL, aumentando a predisposição para o desenvolvimento de ateromas.^(28, 35) Na maioria dos casos a mutação ocorre no gene LDLR, podendo esta originar perda total ou parcial da função do recetor.⁽³⁰⁾ A HF heterozigótica é muito prevalente na população mundial (frequência de 1/200-250), apresenta níveis de colesterol total > 310 mg/dL e deve ser diagnosticada o mais precocemente possível, de forma a diminuir o risco de desenvolvimento de doença cardiovascular.⁽³⁰⁾ Por sua vez, a

hipercolesterolemia primária não familiar diz respeito à patologia em que se verifica um perfil lipídico semelhante ao da hipercolesterolemia primária familiar, mas que não é originada por uma alteração monogénica como a HF, mas sim poligénica. Esta alteração não apresenta o padrão hereditário que a monogénica apresenta entre gerações e a apresentação clínica desta patologia é muito semelhante à da HF heterozigótica.^(28, 38)

A dislipidemia mista é uma patologia que se caracteriza por níveis elevados de colesterol total, LDL e triglicerídeos e/ou níveis reduzidos de HDL, existindo, assim, concomitantemente, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia.^(28, 30, 38) Além disso, a elevação dos níveis de ApoB participa na caracterização desta patologia, uma vez que é a principal apolipoproteína presente nas LDL, VLDL e não-HDL.⁽²⁸⁾

Arsenal terapêutico para o tratamento das dislipidemias em Portugal

O tratamento das dislipidemias apresenta diversas abordagens terapêuticas, sendo as estatinas, os inibidores da absorção intestinal do colesterol, os sequestradores de ácidos biliares, os inibidores da PCSK9, os fibratos e os ácidos gordos ómega-3, juntamente com o ácido bempedóico recentemente aprovado, as alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento da dislipidemia em Portugal.^(30, 39)

Como primeira linha de tratamento é recomendado o uso de estatinas, fármacos orais, geralmente bem tolerados.⁽³⁰⁾ Estas atuam na síntese endógena do colesterol, na via do mevalonato, por inibição da enzima HMGCR, originando uma redução dos níveis de colesterol produzidos. Esta redução estimula a expressão dos LDLR, aumentando, assim, a captação hepática de LDL e consequente conversão deste em ácidos biliares.^(27, 28, 30) Este mecanismo reduz a concentração sérica de LDL, sendo a sua ação dependente de diversos fatores tais como a estatina utilizada, dose e fatores farmacogenéticos.⁽²⁸⁾ Apesar das estatinas serem bem toleradas, são reportados alguns efeitos adversos como alteração na homeostasia da glicose, alterações renais e efeitos musculares, sendo estes últimos os que apresentam maior relevância clínica.^(30, 40) A adesão à terapêutica pode ser comprometida pelo aparecimento de sintomas, dose-dependentes, de mialgia, existindo indivíduos que apresentam intolerância às estatinas.⁽²⁸⁾ Esta caracteriza-se por uma incapacidade de suportar a

terapêutica, devido aos efeitos musculares, sendo a intolerância resolvida, geralmente, com a troca para outra estatina.⁽²⁸⁾ Atualmente, estão disponíveis a atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina e sinvastatina.⁽³⁹⁾

Por outro lado, quando os objetivos terapêuticos não são alcançados com o uso de estatinas ou estas não são toleradas, é recomendado a combinação destas com ezetimiba ou monoterapia com ezetimiba.⁽³⁰⁾ A ezetimiba inibe a absorção intestinal de colesterol por inibição do transportador Niemann-Pick C1-like 1 (NPC1L1) presente na membrana dos enterócitos.^(27, 40) Esta inibição reduz a quantidade de colesterol que é transportado para o fígado, fazendo com que este aumente a expressão de LDLR, que, por conseguinte, aumenta a eliminação de LDL da corrente sanguínea.⁽³⁰⁾ É um fármaco bem tolerado, sendo reportados efeitos adversos mínimos.⁽²⁸⁾

Os inibidores da PCSK9, anticorpos monoclonais, são fármacos que requerem administração por via subcutânea e que inibem a PCSK9, interferindo na regulação dos LDLR.^(28, 33) Assim, a PCSK9 não está disponível para se ligar aos LDLR, não existindo degradação intracelular dos mesmos. Isto leva a que estes recetores estejam disponíveis continuamente para captação de LDL plasmático, reduzindo a concentração de LDL sérico.^(30, 40) No que concerne aos efeitos adversos, estes relacionam-se com o aparecimento de sintomas semelhantes aos de gripe, de prurido na região da injeção e ainda, de autoanticorpos.^(30, 40) Apesar de serem fármacos muito eficazes, especialmente em combinação com estatinas, dado que estas aumentam as concentrações de PCSK9, estes fármacos são utilizados em doentes com risco cardiovascular muito elevado, após terapia com estatinas e ezetimiba, devido aos custos que acarretam para a terapêutica.^(28, 30) Atualmente, apenas está disponível o evolocumab, uma vez que o alirocumab não é comercializado.⁽³⁹⁾

Os sequestradores de ácidos biliares, por sua vez, atuam por ligação aos ácidos biliares, fazendo com que haja uma interrupção da circulação entero-hepática. Esta interrupção vai levar a uma maior produção hepática de ácidos biliares a partir do colesterol, diminuindo a concentração de colesterol intra-hepático. Esta diminuição origina, consequentemente, um aumento na expressão de LDLR, na captação de LDL e uma diminuição nos níveis séricos de LDL.^(28, 30) O uso destes fármacos na terapia é condicionada pelos efeitos

adversos gastrointestinais desenvolvidos, mesmo em doses baixas,^(28, 40) sendo a colestiramina o único fármaco disponível deste grupo, atualmente.⁽³⁹⁾

Os fibratos, agonistas dos recetores ativados por proliferação de peroxissoma α , são muito eficazes na diminuição dos níveis de triglicerídeos,⁽³³⁾ por ativarem diversos fatores de transcrição que participam em diversas etapas do metabolismo lipídico.⁽³⁰⁾ São geralmente bem tolerados, apresentando, miopatias, alteração de enzimas hepáticas e colelitíase como efeitos adversos mais relatados.⁽³⁰⁾ Estão disponíveis para uso o bezafibrato e fenofibrato, não estando comercializados o cipofibrato e o gemfibrozil.⁽³⁹⁾

Os ácidos gordos ómega-3 mostram-se úteis na diminuição dos níveis de triglicerídeos,^(30, 40) por inibição da lipogénese e por aumento do catabolismo de triglicerídeos,⁽²⁸⁾ não estando totalmente esclarecido o seu mecanismo de ação. As alterações gastrointestinais são o efeito adverso mais observado,⁽³⁰⁾ estando apenas disponível, atualmente, os ésteres etílicos 90 do ácido gordo ómega-3.⁽³⁹⁾

Alterações no estilo de vida como, aumento da prática de exercício físico e redução da ingestão de lípidos devem acompanhar a terapia antidislipidémica.⁽³⁰⁾

Mecanismo de ação do ácido bempedóico

A combinação aprovada, para toma diária, pelo INFARMED é composta por 10 mg de ezetimiba, fármaco já disponível na terapêutica, e 180 mg de ácido bempedóico, sendo esta novidade nas linhas de tratamento.⁽²⁶⁾

O ácido bempedóico é um pró-fármaco, que atua por inibição da adenosina trifosfato (ATP) citrato liase, enzima importante na biossíntese de colesterol, responsável pela transformação do citrato em acetil-CoA.⁽⁴¹⁻⁴³⁾ Após sofrer ação da enzima Acil-CoA sintetase 1 de cadeia muito longa (ACSVL1), o ácido bempedóico é transformado em ácido bempedóico - Coenzima A, devendo-se a esta molécula a maioria da atividade clínica deste pró-fármaco.⁽⁴²⁾ Ao inibir a ATP citrato liase, o ácido bempedóico origina uma diminuição na produção endógena de colesterol, o que aumenta a expressão dos LDLR, aumentando, consequentemente, a captação hepática de LDL plasmático. Tal origina uma diminuição nos níveis séricos de LDL.^(43, 44)

A enzima alvo do mecanismo de ação do ácido bempedóico atua na mesma via biossintética que a enzima HMGCR, alvo terapêutico das estatinas, participando a ATP citrato liase numa fase anterior à HMGCR.^(41, 42)

Farmacocinética do ácido bempedóico e ezetimiba

A biodisponibilidade do ácido bempedóico não é afetada pela toma concomitante deste com alimentos, sendo atingida a sua concentração máxima plasmática ($C_{máx}$) após 3,5 horas da sua ingestão.^(42, 43) O ácido bempedóico e o seu metabolito ativo apresentam, respetivamente, uma $C_{máx}$ de 12,6 µg/ml e 2,8 µg/ml.⁽⁴⁵⁾ O seu volume de distribuição é de, sensivelmente, 18 litros e a capacidade de ligação às proteínas do ácido bempedóico, do glucuronido e do metabolito ativo é, respetivamente, 99,3%, 98,8% e 99,2%.^(43, 45) Em relação ao metabolismo, após administração, o ácido bempedóico, por ação da aldo-ceto redutase hepática, origina um metabolito ativo.⁽²⁶⁾ Este e o ácido bempedóico são, posteriormente, metabolizados por glucuronidação, dando origem a glucuronidos inativos.^(42, 43) O tempo de semivida do ácido bempedóico é de, aproximadamente, 21 horas, sendo recomendada a sua toma diária.⁽⁴³⁾ No que concerne à sua excreção, o ácido bempedóico é principalmente excretado na urina (70%) e residualmente nas fezes (30%), na forma de glucuronido, dado que apenas 5% é excretada como forma inalterada de ácido bempedóico, nas fezes e na urina.^(43, 45)

Em relação à ezetimiba, a administração concomitante com alimentos não afeta a biodisponibilidade oral deste fármaco e uma hora após ingestão é atingida a $C_{máx}$.⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ Relativamente à $C_{máx}$, a ezetimiba e o glucuronido de ezetimiba (metabolito ativo) apresentam, respetivamente, 3,56 ng/ml e 107 ng/ml e a capacidade de ligação às proteínas é de 99,7% e de 88 a 92%, respetivamente.^(26, 45, 47) Após ingestão, a ezetimiba é rapidamente metabolizada a glucuronido de ezetimiba, forma farmacológica ativa, por reação de glucuronidação, sendo posteriormente eliminado por excreção biliar e renal. Apresenta um tempo de semivida de, sensivelmente, 22 horas e contrariamente ao ácido bempedóico, a ezetimiba é maioritariamente excretada nas fezes (78%) e em menor proporção na urina (11%).^(45, 47)

Quando administrados em combinação não se verificaram interações farmacocinéticas significativas.^(26, 43) O ajuste de dose em doentes com

insuficiência renal não é necessário em caso de insuficiência leve a moderada. Em caso de insuficiência renal grave e doentes em diálise é recomendada monitorização adicional, aquando do uso da combinação, devido à falta de dados da utilização nestas populações.⁽⁴²⁻⁴⁴⁾

Comparação do efeito da combinação com outras alternativas terapêuticas

As estatinas são o grupo terapêutico utilizado como 1ª linha de tratamento das dislipidemias, mostrando-se eficazes na diminuição dos níveis de LDL e triglicerídeos.⁽³⁰⁾ Contudo, os valores alvo terapêuticos de LDL, que variam consoante o risco cardiovascular, por vezes, não são atingidos apenas com recurso a estatinas ou as doses necessárias para ocorrer esta redução não são toleradas pelos doentes, devido aos efeitos adversos, nomeadamente musculares, que estes fármacos apresentam.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾ Assim, quando existe intolerância às estatinas, podendo esta ser completa ou apenas a alguma substância ou dose, é recomendada a terapia com ezetimiba ou com inibidores da PCSK9, estando a utilização destes inibidores condicionada pelos custos que acarretam na terapêutica. Desta forma, o ácido bempedóico combinado com a ezetimiba pode ser uma alternativa terapêutica para indivíduos que não consigam atingir o valor alvo terapêutico de LDL ou para os que apresentem intolerância às estatinas.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾

A combinação do ácido bempedóico com a ezetimiba mostrou-se eficaz na diminuição dos níveis LDL, tendo-se observado uma redução maior aquando da administração da combinação comparativamente à dos fármacos isoladamente.^(49, 50, 52) Este efeito é resultante do sinergismo dos mecanismos de ação destes fármacos, que apesar de atuarem em alvos diferentes, estimulam a captação hepática de LDL, por aumento da expressão de LDLR.^(50, 53) A combinação apresentou, ainda, capacidade para reduzir de forma significativa os níveis de colesterol total, ApoB, colesterol não-HDL e proteína C reativa de alta sensibilidade (hsCRP), estando níveis elevados desta proteína associados a um maior risco de doença coronária e eventos cardiovasculares.^(48, 49, 52, 53) Além disso, verificou-se uma diminuição nos níveis de triglicerídeos, embora tenha sido pouco significativa.^(48, 49)

Por outro lado, observou-se uma redução maior dos níveis de LDL aquando do uso combinado de ácido bempedóico com ezetimiba

comparativamente com ácido bempedóico com estatinas, que pode ser justificado pelo facto destes atuarem na mesma via biossintética.⁽⁵³⁾

A terapia tripla, isto é, a combinação do ácido bempedóico, ezetimiba e atorvastatina mostra-se eficaz na diminuição dos níveis de LDL em indivíduos que não atingem o valor alvo terapêutico apenas com recurso a estatinas, tendo-se verificado que 58% dos doentes inseridos obtiveram níveis de LDL < 55 mg/dL, valor alvo estabelecido nas recomendações para indivíduos com elevado risco cardiovascular.^(30, 51) Contudo, é importante averiguar o efeito do uso desta combinação tripla a longo prazo.⁽⁵¹⁾

Por outro lado, o uso de inibidores da PCSK9, alternativa terapêutica em caso de intolerância às estatinas, implica custos maiores e encontra-se associado a efeitos adversos no local da injeção. Assim, apesar da redução dos níveis de LDL ser inferior aquando do uso da combinação, esta poderá ser uma alternativa à terapêutica com inibidores da PCSK9, dado que é administrada por via oral e acarreta menores custos.⁽⁵⁴⁾

Relativamente aos efeitos adversos, esta combinação apresenta um perfil de segurança e tolerabilidade bom. Contudo, foram relatados alguns efeitos adversos durante a administração da combinação, sendo eles, aumento dos níveis de ácido úrico, elevações nos valores das enzimas transaminases e cefaleias.^(49, 52-54) Os efeitos musculares, característicos da terapêutica com estatinas e associados ao abandono da terapêutica com as mesmas, não se verificaram aquando da administração da combinação de ácido bempedóico com ezetimiba. Tal pode ser explicado pelo facto do ácido bempedóico necessitar de sofrer ação da ACSVL1 para se transformar na sua forma ativa, estando esta presente no fígado, mas não nos tecidos periféricos.^(48, 50, 52, 53)

Além disso, a utilização da combinação com sinvastatina em dose > 40 mg é contraindicada, uma vez que quando administradas concomitantemente se verificou um aumento de 1,5 vezes da $C_{máx}$ da sinvastatina, aumentando o risco de desenvolvimento de sintomas musculares.⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾

Indicações aprovadas para a combinação e avaliação farmacoeconómica

A combinação de ácido bempedóico com ezetimiba apresenta aprovação para comercialização em Portugal para o tratamento da hipercolesterolemia primária familiar (heterozigótica) e não familiar e dislipidemia mista em indivíduos

que tomam estatinas, mas não conseguem alcançar o valor alvo de LDL; que apresentam intolerância às estatinas ou para quem estas são contraindicadas e os valores alvo LDL não são atingidos com recurso apenas à ezetimiba; que tomam ezetimiba e ácido bempedóico, separadamente.⁽²⁶⁾

Na avaliação farmacoeconómica realizada pelo INFARMED, os estudos submetidos pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado não se mostraram esclarecedores na forma em como a eficácia desta combinação se compara com as restantes terapêuticas hipolipidemiantes nas populações para as quais a combinação teve aprovação. Além disso, não foi possível, ainda, averiguar o efeito da combinação no desenvolvimento de doenças e morte cardiovascular. Desta forma, a comissão de avaliação entendeu não existir informação suficiente para averiguar a relevância da combinação nas indicações aprovadas, recomendando que esta não seja comparticipada pelo estado português.⁽⁵⁵⁾

Conclusão

Apesar da combinação aprovada se mostrar eficaz na redução dos níveis de LDL, apoiando, assim, a sua utilização em doentes que não atinjam valores alvos terapêuticos de LDL,⁽⁴⁹⁾ os estudos não revelam dados que reflitam o potencial efeito desta combinação e nomeadamente, do ácido bempedóico, na redução de eventos cardiovasculares.^(50, 54) Desta forma, considero ser este o próximo desafio no estudo científico desta combinação, para que se possa perceber de que forma a terapia com esta afeta o risco cardiovascular e assim, aumentar a robustez da sua utilização na prática clínica. Contudo, a ausência do aparecimento de efeitos musculares associados à terapêutica com estatinas, aquando do uso da combinação, evidencia o potencial desta como alternativa terapêutica para doentes que apresentem intolerância às estatinas.⁽⁴⁹⁾

Dada a relevância que as doenças cardiovasculares apresentam na mortalidade em todo o mundo, a terapia hipolipidemiante torna-se fundamental para o combate desta realidade. Assim, é fundamental a procura por novos fármacos eficazes na redução dos níveis lipídicos e eventos cardiovasculares.

Tema 2: Suplementação com Crómio na regulação da glicemia

Introdução

Segundo a Sociedade Portuguesa de Diabetologia, a prevalência estimada da Diabetes na população portuguesa, entre os 20 e os 79 anos, foi de 14,1%, correspondendo a cerca de 1,1 milhões de portugueses diagnosticados com esta patologia, em 2021.⁽⁵⁶⁾ Além disso, foi demonstrado uma forte associação entre o aumento da idade e a prevalência da Diabetes. No que concerne à Hiperglicemia Intermédia, correspondendo esta à Alteração da Glicose em Jejum (AGJ), Tolerância Diminuída à Glicose (TDG) ou a ambas, em 2021, esta mostrou um impacto de cerca de 28,6% na população portuguesa, entre os 20 e os 79 anos. A prevalência estimada pode ser discriminada conforme os 3 quadros clínicos que engloba, apresentando a AGJ, TDG e AGJ+TDG uma prevalência, respetivamente, de 10,8%, 14,9% e 2,9%.⁽⁵⁶⁾ Estes dados permitem inferir a dimensão que as alterações na homeostasia da glicose apresentam na população portuguesa.

Suplementos alimentares são géneros alimentícios que funcionam como complemento a uma alimentação normal.⁽⁵⁷⁾ Em Portugal, a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) é a autoridade responsável pela sua introdução no mercado, sendo esta precedida de notificação e não sendo necessário a apresentação de ensaios de segurança.⁽⁵⁸⁾ Os suplementos alimentares podem ser utilizados como adjuvantes à terapêutica em algumas patologias, embora as alegações destes estejam definidas em regulamento próprio.

O facto dos suplementos alimentares serem uma realidade cada vez mais presente na dispensa em farmácia comunitária, nomeadamente na FF, fez-me perceber a necessidade de estar sempre bem informada sobre esta área, para assim conseguir dar resposta às questões e necessidades colocadas pelo utente. Dada a relação apresentada entre a suplementação com crómio e a regulação dos níveis de glicose sanguíneos, surgiu o interesse de verificar a robustez desta associação, através da base científica disponível e assim, perceber se a suplementação com crómio pode ser útil em indivíduos que apresentem Hiperglicemia Intermédia ou como adjuvante na terapêutica com antidiabéticos em indivíduos com Diabetes Mellitus (DM).

Crómio

O crómio é um mineral que se encontra presente em elevadas quantidades na crosta terrestre e na água do mar.⁽⁵⁹⁾ Além disso, pode também ser encontrado em alimentos, embora em quantidades mais reduzidas. Apesar de já ter sido considerado um mineral essencial, nomeadamente em 2001 pela *Food and Nutrition Board* (FNB), atualmente parece não existir evidência suficiente que suporte a hipótese do crómio ser um mineral essencial. Tal foi sustentado e evidenciado pela *European Food Safety Authority* (EFSA), em 2014, tendo, ainda, esta referenciado que a definição de um valor de ingestão diário de crómio não se mostrava apropriado.⁽⁶⁰⁻⁶²⁾

Relativamente ao seu estado de oxidação, o crómio trivalente (Cr (III)) e o crómio hexavalente (Cr (VI)) são os que apresentam maior relevância biológica e ambiental.^(60, 63) A forma trivalente do crómio está presente em alimentos e é a forma utilizada nos suplementos alimentares.⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ Por outro lado, a forma hexavalente apresenta elevada toxicidade para o humano, sendo mutagénica e cancerígena quando inalada.^(59, 60)

No que concerne aos alimentos, o Cr(III) pode ser encontrado em cereais, vegetais, frutas, carnes, peixe, levedura da cerveja, vinhos e ainda, em especiarias. A quantidade de crómio presente nos alimentos parece estar dependente das condições do solo e da água dos locais de cultivo, assim como dos processos associados à sua produção. Esta quantidade pode ser aumentada, caso os alimentos sejam processados com recurso a equipamentos de aço inoxidável.^(59, 61)

Após ingestão de crómio, este é fracamente absorvido (0,4 a 2,5%) e liga-se, de forma maioritária, às proteínas da corrente sanguínea, principalmente, à transferrina, acreditando-se que seja esta a principal responsável pelo transporte de crómio da corrente sanguínea para os tecidos.^(61, 64) No organismo humano, o crómio acumula-se, principalmente, no fígado, baço, tecidos moles e ossos e é excretado, maioritariamente, na urina.^(60, 63, 64)

A definição e recomendação de um valor para ingestão diária de crómio não é adequado, uma vez que não existem dados suficientes que permitam estabelecer uma dose diária recomendada.⁽⁵⁹⁾ Tal foi corroborado pela EFSA em 2014, contrapondo, assim, as recomendações que a FNB tinha lançado em 2001, isto é, valores de ingestão adequada de crómio para homens e mulheres

entre os 19 e 50 anos de, respetivamente, 35 µg/dia e 25 µg/dia, tendo decorrido estas da ingestão habitual de crómio pelas populações.^(59, 61)

Relativamente ao seu papel no organismo humano, a ação do crómio parece estar relacionada com o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas e com o aumento da ação da insulina.^(59, 60) Apesar dos mecanismos pelos quais o crómio parece exercer a sua ação não estarem completamente elucidados, é proposto que o crómio se liga a um oligopéptido de baixo peso molecular, designado de cromodulina, ativando o recetor de insulina, baseando-se nestes mecanismos a suplementação com este mineral.⁽⁶¹⁻⁶³⁾ Nos suplementos alimentares, o crómio pode estar presente de diversas formas, sendo estas: picolinato de crómio (mais comum), nicotinato de crómio, cloreto de crómio, propionato de crómio, levedura enriquecida com crómio, entre outros.^(61, 64)

Definição e diagnóstico da Diabetes Mellitus e Hiperglicemia Intermédia

A DM e a Hiperglicemia Intermédia ou Pré-Diabetes decorrem de alterações na homeostasia dos níveis de glicose sanguíneos, sendo utilizados, na prática clínica, para o seu diagnóstico os valores de hemoglobina glicada (HbA1c) e os valores de glicemia em jejum, podendo também recorrer-se à prova de tolerância à glicose oral (PTGO).⁽⁶⁵⁾

A DM é uma doença crónica caracterizada pela existência de hiperglicemia, isto é, elevados níveis de glicose na corrente sanguínea, podendo estes decorrer de produção insuficiente ou da deficiente ação da insulina.^(56, 65, 66) A DM pode ser classificada em 2 tipos, isto é, Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1) e Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2).^(66, 67) A DMT1 é resultante da destruição das células β dos ilhéus de Langerhans existentes no pâncreas, não ocorrendo, assim, produção de insulina, sendo menos frequente que a DMT2 e mais comum na infância e adolescência.^(56, 67) Maioritariamente, esta destruição é devida a um processo autoimune, contudo, em alguns casos, não se consegue identificar a etiologia da destruição das células β. Além disso, a cetoacidose é uma das manifestações mais comuns da DMT1 e a insulino-terapia é fundamental no tratamento desta patologia.^(66, 67) Por outro lado, a DMT2 corresponde à forma mais frequente de diabetes e está frequentemente ligada à obesidade, hipertensão arterial e dislipidemia.^(56, 67) Esta é, frequentemente, assintomática e

resulta da diminuição da produção de insulina ou da diminuição da ação desta.⁽⁵⁶⁾

⁽⁶⁷⁾ Para diagnóstico da DM estão definidos critérios expressos na Norma da Direção Geral de Saúde (DGS) nº.2/2011, de 14/01/2011, sendo estes:⁽⁶⁷⁾

- Glicemia de jejum ≥ 126 mg/dl (ou $\geq 7,0$ mmol/l); ou
- Sintomas clássicos + Glicemia ocasional ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l); ou
- Glicemia ≥ 200 mg/dl (ou $\geq 11,1$ mmol/l) às 2 horas, na PTGO com 75g de glicose; ou
- HbA1c $\geq 6,5\%$.

Por outro lado, Hiperglicemia Intermédia ou Pré-Diabetes traduz alterações na homeostasia da glicose em que o indivíduo apresenta valores glicémicos superiores aos considerados normais, mas não elevados de forma suficiente para diagnóstico de DM.^(56, 67) Assim, esta fase de pré-diabetes engloba a AGJ e a TDG, podendo estas ocorrer isoladamente ou conjuntamente, e pressupõe um aumento do risco para o desenvolvimento posterior de DM.^(56, 65, 66) Os critérios para o diagnóstico de ACJ e TDG encontram-se descritos na Norma da Direção Geral de Saúde (DGS) nº.2/2011, de 14/01/2011, sendo os seguintes:⁽⁶⁷⁾

- AGJ: Glicemia de jejum ≥ 110 e < 126 mg/dl (ou $\geq 6,1$ e $< 7,0$ mmol/l);
- TDG: Glicemia às 2 horas na PTGO ≥ 140 e < 200 mg/dl (ou $\geq 7,8$ e $< 11,1$ mmol/l).

Ação e sinalização da insulina

Embora os mecanismos pelos quais o crómio parece regular a glicemia não estarem completamente compreendidos, pensa-se que este atue por potenciação da ação da insulina, nomeadamente, no processo de sinalização da mesma.⁽⁶⁴⁾ A insulina é uma hormona polipeptídica sintetizada nas células β dos ilhéus de Langerhans presentes nas células pancreáticas, que desempenha funções metabólicas no organismo humano.^(68, 69) Esta é, essencialmente, responsável pela regulação dos níveis glicémicos e pelo armazenamento de glicose nos músculos, tecido adiposo e fígado. ^(68, 70)

Resumidamente, a sinalização da insulina inicia-se pela ligação desta, após produção nas células β , à subunidade α dos recetores de insulina

existentes nas membranas das células-alvo, originando a fosforilação das subunidades β . Tal origina a ativação de substratos proteicos, como o substrato proteico 1 do recetor de insulina (IRS1), que ativam, consequentemente, uma das duas principais vias de sinalização. A via da quinase 3-fosfatidilinositol (PI3K) relaciona-se com os efeitos metabólicos da insulina e através da ativação da proteína quinase B (Akt) origina a translocação do transportador de glicose 4 (GLUT-4) e a ativação de enzimas responsáveis pelos seus efeitos metabólicos, tal como a glicogénio sintetase. Por outro lado, a via de proteína quinase ativada por mitogénio (MAPK), por ativação de proteínas quinases reguladas por sinal extracelular (ERK), induz a expressão génica e o crescimento celular.⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾ São ainda descritos como pontos críticos desta cascata de sinalização a interação entre o recetor da insulina e o IRS1, a PI3K e a Akt.⁽⁷⁰⁾

Mecanismos propostos para ação do crómio na regulação da glicemia

Os mecanismos pelos quais o crómio parece atuar na regulação dos níveis de glicose não se encontram totalmente esclarecidos, parecendo ser uma interação entre o crómio e o recetor da insulina, a responsável pela sua ação.^(69, 71) Contudo, têm vindo a ser descritos alguns mecanismos moleculares para a ação do crómio na regulação dos níveis de glicemia, baseados em estudos desenvolvidos para clarificar o seu modo de atuação.^(69, 72)

Um dos primeiros mecanismos descritos para a ação do crómio foi a capacidade deste melhorar a atividade da proteína quinase presente no recetor de insulina e aumentar a fosforilação do resíduo de tirosina do recetor de insulina.^(69, 71, 73, 74) A descoberta de um oligopéptido de baixo peso molecular de ligação ao crómio (LMWCr) que requer a presença de crómio para atuar, sendo assim designada de cromodulina, evidenciou a ação do crómio no mecanismo proposto, dado que sem a presença do crómio o LMWCr não ativava a quinase do recetor de insulina. *Vicent et al.* demonstraram que o LMWCr aumentou cerca de 3 a 8 vezes a atividade da quinase do recetor da insulina, aumentando, assim, a via de sinalização da insulina. Além disso, esta ação foi evidenciada, ainda, por *Wang et al.* aquando do uso de picolinato de crómio (forma frequentemente utilizada em suplementos de crómio) em células de ovário de hamster chinês.⁽⁶⁹⁾

Por outro lado, são, também, descritos efeitos do crómio no IRS1, Akt e PI3k, pontos críticos na via de sinalização da insulina.⁽⁶⁹⁾ Estudos mostraram que o crómio aumenta a fosforilação do resíduo de tirosina do IRS-1, a fosforilação de Akt e ainda, a atividade da PI3-K, aumentando a sinalização da insulina, em vários modelos celulares e animais.^(69, 71, 73, 74) O tratamento com picolinato de crómio em ratos obesos e com resistência à insulina demonstrou um aumento na fosforilação da tirosina do IRS-1 e da atividade da PI3-K, que consequentemente, estimulou a sinalização da insulina, destacando, assim, a possível forma de atuação do crómio.⁽⁶⁹⁾

Outro mecanismo associado à atividade do crómio é a capacidade deste aumentar a translocação do GLUT-4.^(69, 71, 73, 74) *Elmendorf et al.* verificaram um aumento de GLUT-4 na membrana plasmática e consequentemente, um aumento do transporte de glicose ativado pela insulina, ao tratarem adipócitos com cloreto de crómio e picolinato de crómio. Além disso, verificou-se que o crómio, por diminuição do colesterol da membrana, aumentou a fluidez da mesma, facilitando, assim, a translocação dos recetores de glicose. O aumento da translocação de GLUT-4 foi observado em estudos *in vivo* e *in vitro*.⁽⁶⁹⁾

Além disso, o crómio parece, ainda, ter capacidade de inibir reguladores negativos da sinalização da insulina.^(69, 71, 73, 74) A proteína tirosina fosfatase 1B (PTP-1B) apresenta especificidade para os resíduos de fosforilação da tirosina no recetor de insulina e no IRS-1, sendo considerada um regulador negativo da via de sinalização da insulina. Para que ocorra a sinalização, a PTP-1B tem de ser inibida através de oxidação do seu resíduo de cistina. O crómio parece reduzir a atividade do PTP-1B, permitindo, assim, a cascata de sinalização da insulina. Além disso, contrariamente à fosforilação do resíduo de tirosina, a fosforilação do resíduo de serina do IRS-1 diminui a sinalização da insulina, limitando a ligação do IRS-1 ao recetor de insulina e consequentemente, a ativação da via da PI3-K. A fosforilação da serina aumenta, ainda, a degradação do IRS-1, atenuando ainda mais a cascata de sinalização. Assim, estudos mostraram que em ratos obesos a fosforilação da serina de IRS-1 foi menor quando suplementados com crómio, propondo, assim, que o crómio pode ter ação nos reguladores negativos da cascata de sinalização da insulina.⁽⁶⁹⁾

Um aumento da atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), originando um aumento da captação da glicose parece, também, estar ligada à

ação do crómio.^(69, 71, 73, 74) A AMPK trata-se de uma proteína quinase serina/treonina envolvida no metabolismo da glicose, sendo dependente da razão entre AMP/ATP. O crómio parece estimular a fosforilação da subunidade α catalítica da AMPK, estimulando a captação de glicose.⁽⁶⁹⁾

Por último, o crómio parece ter capacidade de diminuir o stress no retículo endoplasmático, estando o stress relacionado com o desenvolvimento de resistência à insulina e com a ativação da proteína quinase c-Jun-N-terminal (JNK) responsável pela fosforilação do resíduo de serina de IRS-1, diminuindo a ativação da via de sinalização da insulina. Estudos demonstraram que a suplementação com crómio diminuiu de forma significativa os níveis de stress no retículo endoplasmático, não estando esclarecido o mecanismo pelo qual isto ocorre.⁽⁶⁹⁾

Embora as ações e os mecanismos descritos estejam associados à ação benéfica do crómio, é certo que alguns mecanismos e os seus locais específicos de ação ainda estão por definir.⁽⁷⁵⁾

Efeitos da suplementação com crómio na regulação da glicemia

Os efeitos da suplementação com crómio em indivíduos com DM ou Pré-Diabetes têm sido bastante debatidos ao longo do tempo, sendo os resultados apresentados bastante controversos.^(72, 76) Assim, revisões sistemáticas e meta-análises tornam-se a forma mais prática de analisar os resultados dos diversos estudos existentes, apresentando estas, também, conclusões divergentes.

Numa meta-análise de 2013, que incluiu 7 estudos e avaliou o efeito do crómio nos níveis de glicemia em indivíduos com DMT2, foi demonstrado que o crómio não teve efeito no valor de HbA1c. Assim, esta meta-análise concluiu que a recomendação de suplementos de crómio como adjuvantes na terapêutica antidiabética não era suportada, uma vez que o crómio não alterava os valores de HbA1c.⁽⁷⁷⁾

Por sua vez, uma meta-análise de 2014, onde foram incluídos 25 estudos e em que 22 estudaram o efeito da suplementação apenas com crómio em doentes com DMT2, evidenciou que a suplementação com crómio melhorava o valor de HbA1c e de glicemia em jejum em diabéticos, apresentando o picolinato de crómio ação benéfica na HbA1c e na glicemia em jejum, enquanto a levedura enriquecida com crómio apresentava ação apenas na HbA1c. Assim, esta meta-

análise considerou a suplementação com crómio benéfica para o controlo dos níveis de glicemia em indivíduos com DMT2.⁽⁷⁴⁾

Por outro lado, uma meta-análise divulgada em 2015, em que foram englobados 14 estudos (875 participantes), analisou o impacto da suplementação com crómio no valor de HbA1c e de glicemia em jejum em indivíduos com DMT2. Atendendo aos resultados obtidos nos diferentes estudos, concluiu que a suplementação com crómio não apresentava efeito significativo no valor de HbA1c nem no de glicemia em jejum. Desta forma, os autores consideraram não existir dados suficientes para recomendação de suplementação com crómio em doentes com DMT2.⁽⁷⁵⁾

Reunindo todos os ensaios clínicos publicados entre 1968 e 2019 sobre os efeitos da suplementação com crómio no controlo glicémico de indivíduos com DMT2, uma meta-análise de 2020 mostrou que suplementação com crómio com doses entre os 50 a 100 µg/dia, durante 4 a 25 semanas, reduziram de forma significativa os valores de glicemia em jejum e de HbA1c. Além disso, evidenciou que períodos de suplementação ≥ 12 semanas contribuíam para um efeito mais significativo. Dado estes resultados, esta meta-análise estabeleceu uma relação benéfica entre a suplementação com crómio e a redução significativa dos níveis de glicemia em jejum e HbA1c.⁽⁷³⁾

Por último, uma meta-análise de 2022, compreendeu 10 ensaios clínicos (509 indivíduos) e avaliou o efeito da suplementação com crómio em doentes com DMT2, nomeadamente, no valor de HbA1c e glicemia em jejum. Esta meta-análise mostrou que a suplementação com crómio não apresenta efeito nos níveis de glicemia em jejum e que embora se tenha verificado uma diminuição estatisticamente significativa nos valores de HbA1c, esta não apresentou relevância clínica. Atendendo a isto, os autores concluíram que a toma de suplementos de crómio não trazia benefício a doentes com DMT2.⁽⁷⁶⁾

No que concerne aos efeitos da suplementação com crómio em indivíduos em situação de Pré-Diabetes, uma revisão sistemática de 2007, que incluiu 36 estudos, verificou não existir efeito no controlo glicémico de indivíduos com tolerância normal ou diminuída à glicose, aquando da suplementação com crómio.⁽⁷⁸⁾ Além disso, um estudo, que utilizou levedura enriquecida com crómio como forma de suplementação, avaliou o seu efeito nos índices glicémicos em indivíduos com TDG e Síndrome Metabólica. Os resultados mostraram que a

suplementação com crómio não alterou de forma significativa o metabolismo da glicose nem os parâmetros glicémicos.⁽⁷⁹⁾ Atendendo aos resultados obtidos, concluiu-se que a suplementação com crómio não parece apresentar benefício em doentes com Hiperglicemia Intermédia.

Os diferentes resultados apresentados nas várias meta-análises demonstram que a suplementação com crómio no controlo glicémico em doentes diabéticos e pré-diabéticos ainda é bastante debatida. As discrepâncias observadas nos resultados podem dever-se à grande heterogeneidade dos estudos existentes, à utilização de diferentes tipos e doses de suplementos de crómio nos ensaios, durações distintas dos estudos e ainda, ao facto dos indivíduos envolvidos apresentarem distintos estados fisiológicos, tendo sido apresentados estes fatores como limitadores das conclusões das meta-análises.^(73, 75, 78, 79) Além disso, a terapia com antidiabéticos orais, presente em muitos dos indivíduos estudados, pode dificultar a compreensão do verdadeiro efeito do crómio na regulação dos níveis glicémicos.^(69, 74, 76)

Atendendo à dificuldade de avaliar o real benefício da suplementação com crómio na regulação dos níveis glicémicos, a recomendação de suplementos de crómio em indivíduos diabéticos e pré-diabéticos não é sustentada. Tal é corroborado pela Associação Americana de Diabetes que afirma não existir dados suficientes que permitam apoiar a suplementação com crómio na regulação da glicemia.^(64, 80) Além disso, as recomendações de 2019 da Sociedade Europeia de Cardiologia para diabetes, pré-diabetes e doenças cardiovasculares afirmam, também, que suplementação com micronutrientes para redução do risco de DM não é recomendada.⁽⁶⁵⁾

Segurança da suplementação e toxicidade do crómio

Sendo o crómio um metal pesado e dado que estes metais podem ser tóxicos para o organismo é primordial garantir que a suplementação com crómio é segura para consumo humano.⁽⁸¹⁾

De forma geral, a suplementação com crómio apresenta segurança no uso em humanos.⁽⁸¹⁾ Tal é evidenciado pelos resultados de 2 meta-análises que demonstram que não ocorreu o desenvolvimento de efeitos adversos aquando do uso da suplementação com crómio para controlo dos níveis glicémicos.^(74, 82) Contudo, tem-se verificado uma crescente preocupação com a possível

genotoxicidade associada aos suplementos de crómio, sendo fundamental o estudo da toxicidade do Cr(III), forma de crómio existente nos suplementos.⁽⁸¹⁾

O Cr(VI) apresenta maior toxicidade, cerca de 100 vezes mais, que o Cr(III), podendo esta diferença ser explicada pela baixa permeabilidade que o Cr(III) apresenta.^(63, 71, 81) Dada a dificuldade do Cr(III) em penetrar a membrana celular, este parece acumular-se ao redor das células, induzindo alterações na membrana, perturbando a função e integridade da célula e causando danos no DNA.^(81, 83)

Além disso, a redução celular de Cr(VI) a Cr(III) também parece estar relacionada com a toxicidade do crómio.⁽⁷¹⁾ Durante a reação de redução podem formar-se intermediários de crómio, tais como o crómio (IV) e crómio (V), com produção de espécies reativas de oxigénio, induzindo alterações epigenéticas verificadas em estudos *in vivo*.^(71, 81, 83)

A genotoxicidade do Cr(III) parece relacionar-se, ainda, com a capacidade do Cr(III) formar complexos com proteínas, DNA e RNA, originando danos no DNA, tendo ensaios *in vitro* evidenciado esta ligação.^(81, 83)

Resumidamente, os efeitos tóxicos do Cr(III) parecem associar-se à capacidade do Cr(III) se acumular ao redor das células, induzindo alterações morfológicas, de produzir espécies reativas de oxigénio, originando stress oxidativo e de se ligar ao DNA, originando erros no mesmo.⁽⁸¹⁾

Atendendo aos resultados obtidos em ensaios *in vivo*, considera-se pouco provável o desenvolvimento de genotoxicidade em humanos ou animais aquando da suplementação com Cr(III) em doses adequadas.⁽⁸¹⁾⁽⁶³⁾ Contudo e devido à crescente popularidade da suplementação com crómio, o estudo da genotoxicidade do Cr(III) deve ser continuado.⁽⁸¹⁾

No que concerne à carcinogenicidade, o Cr(III) é classificado como não carcinogénico em humanos.⁽⁸¹⁾ Todavia, estudos *in vivo* demonstram que a carcinogenicidade do Cr(III) é incerta, pelo que devem ser realizados mais estudos, de forma a perceber o verdadeiro efeito do Cr(III).^(81, 83)

Por último, importa referir que não está definido para o Cr(III) um valor máximo de ingestão diária, embora seja necessário algum cuidado, uma vez que os dados são limitados. O painel sobre contaminantes na cadeia alimentar da EFSA estabeleceu, em 2014, um valor de ingestão diária tolerável de 300 µg de

Cr(III)/kg de peso corporal por dia, tendo este valor partido do menor nível de Efeitos Adversos Não Observados (NOAEL) identificado.^(59, 71)

Conclusão

O efeito benéfico da suplementação com crómio no controlo dos níveis de glicose sanguíneos ainda não está totalmente esclarecido e a sua recomendação em indivíduos diabéticos e pré-diabéticos é bastante controversa.

Dada a dificuldade de avaliar o efeito da suplementação com crómio nos diversos estudos, considero ser fundamental o desenvolvimento de novos ensaios clínicos com amostras maiores e com maior uniformização, entre ensaios, doses e formas de suplementos de crómio utilizados, para, assim, se conseguir inferir com maior precisão sobre o efeito do crómio no metabolismo da glicose.^(76, 84) Além disso, o mecanismo de ação do crómio deve continuar a ser alvo de estudo, de maneira a que se consiga perceber com mais clareza o seu modo de atuação no organismo. Devem, ainda, ser realizados mais estudos que permitam avaliar a segurança do uso de suplementos de crómio, nomeadamente, a longo prazo. Atendendo a isto, considero necessário existir uma maior investigação clínica para se conseguir afirmar que a suplementação com crómio pode ser útil no controlo dos níveis glicémicos.

Conclusão global

Com o término do meu estágio curricular em farmácia hospitalar e comunitária, pude concluir que este é fundamental na formação académica de futuros farmacêuticos, pois foi durante o mesmo que pude perceber, de perto, a importância do farmacêutico na sociedade. Assim, verifiquei que o farmacêutico é, muitas vezes, o profissional de saúde a quem os utentes recorrem em primeiro lugar.

O estágio em farmácia hospitalar decorrido no HUPA permitiu-me adquirir uma nova perspetiva da profissão farmacêutica e contactar com o Sistema Nacional de Saúde Espanhol, oportunidade única para perceber de que forma os cuidados de saúde funcionam numa realidade internacional. Além disso, foi importante perceber que embora o contacto com o utente seja menor que em farmácia comunitária, o foco do trabalho dos serviços farmacêuticos é sempre o doente e a maximização da eficácia /segurança da farmacoterapia. A integração do farmacêutico numa equipa multidisciplinar permitiu-me, ainda, tomar consciência do quão fundamental é a presença do profissional especialista do medicamento para a promoção de uma correta adesão à terapêutica e na identificação/resolução de problemas associados à medicação. A reconciliação da terapêutica, após ingresso dos doentes no serviço de urgências, foi uma das funções desempenhadas pelos farmacêuticos que mais me impactou durante o estágio, pois compreendi a necessidade da medicação prescrita em contexto hospitalar ser adequada às necessidades do doente. Além disso, considerei fundamental o farmacêutico hospitalar ter acesso ao histórico de dispensação do doente em farmácia comunitária e de muitas vezes, recorrer a entrevistas ao doente para garantir que toda a medicação prescrita é adequada e necessária. Destaco, ainda, as consultas de atenção farmacêutica que têm como principal objetivo a transmissão de informação sobre o uso correto do medicamento, o alerta para possíveis efeitos adversos e o esclarecimento de potenciais dúvidas dos doentes, na promoção de uma correta adesão à terapêutica. As atividades desenvolvidas ao longo do estágio mostraram-se essenciais para perceber a versatilidade das funções que o farmacêutico hospitalar pode desempenhar. Assim, considero que este estágio se mostrou essencial no aprofundamento do conhecimento da profissão farmacêutica e que o facto de o ter realizado num

país em que a residência farmacêutica, recentemente aprovada em Portugal, já se encontra implementada há vários anos enriqueceu, ainda mais, esta experiência.

O estágio em farmácia comunitária na FF mostrou-se importante para perceber, de facto, o impacto que os farmacêuticos comunitários apresentam na vida dos utentes. Sendo os farmacêuticos os profissionais a quem, muitas vezes, as pessoas recorrem em primeiro lugar, é primordial que os farmacêuticos estejam sempre preparados para responder da melhor forma às necessidades do utente, garantindo o melhor aconselhamento. Embora o conhecimento científico e a atualização constante do mesmo estejam inerentes a um bom aconselhamento, a adequação da linguagem e a capacidade de ouvir o doente e as suas preocupações mostraram-se fundamentais para, em contexto de atendimento, conseguir dar resposta às necessidades dos utentes da FF. As atividades desenvolvidas ao longo do estágio, além de me terem permitido aprofundar o meu conhecimento científico, permitiram, ainda, melhorar a comunicação com o público e divulgar, nomeadamente, o serviço do Agulhão existente na FF, evidenciando a importância da partilha de informação para que esta não fique restrita apenas a quem a procura na farmácia comunitária. Por sua vez, o desenvolvimento dos dois temas revelou-se útil para o aumento do conhecimento científico sobre a classe dos antidiabéticos, classe terapêutica frequentemente dispensada em contexto de atendimento, e sobre suplementação alimentar, área que acarreta algumas dúvidas para os utentes que vêm no farmacêutico o profissional preparado para o esclarecer. Deste modo, o estágio em farmácia comunitária fez-me perceber, verdadeiramente, o que é ser farmacêutico comunitário e mostrou-me a importância que a farmácia comunitária tem na vida dos utentes, sendo para muitos a primeira porta de entrada no SNS.

Concluindo, com o estágio curricular em farmácia hospitalar e em farmácia comunitária pude acompanhar e aprender o exercício prático da profissão e perceber o papel fundamental que o farmacêutico apresenta no aumento da literacia em saúde. Assim, termino esta etapa motivada para exercer a profissão que sempre quis e para contribuir continuamente para a melhoria da profissão farmacêutica em Portugal.

Bibliografia

1. Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica On. Recomendações sobre Antibioterapia, 2018; [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1816213/Orienta%C3%A7%C3%A3o+n+%C2%BA+7+-+Antibioterapia/ed0f1313-dd35-4745-8ca3-f90eb0ab9106> [Acedido a: 2 de junho de 2023].
2. Vázquez MJM. Terapia Secuencial con Medicamentos: Estrategia de Conversión de la vía intravenosa a la vía oral 2002; [Online]. Disponível em: <https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Monografias/terapia.pdf> [Acedido a: 2 de junho de 2023].
3. McCarthy K, Avent M. Oral or intravenous antibiotics? Aust Prescr. 2020;43(2):45-8.
4. Hospital Universitario Principe de Asturias. Comisión de Infecciones y Política Antibiótica. Terapia Secuencial Antibiótica (TSA) - Febrero 2022; [Online]. Disponível em: <https://www.comunidad.madrid/hospital/principeasturias/profesionales/comision-infecciones-antibioticos> [Acedido a: 2 de junho de 2023].
5. Berlana D. Parenteral Nutrition Overview. Nutrients. 2022;14(21):4480.
6. Cardona DD. 4.1.Nutrición Parenteral: Prescripción y Seguimiento Clínico. Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital II.Disponível em: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion2/LIB.4_CAP.1.pdf [Acedido a: 8 de junho de 2023].
7. Mundi MS, Nystrom EM, Hurley DL, McMahon MM. Management of Parenteral Nutrition in Hospitalized Adult Patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2017;41(4):535-49.
8. Hospital Universitario Principe de Asturias. Comisión de Infecciones y Antibióticos. Comisión de infecciones, objetivos y composición; [Online]. Disponível em: <https://www.comunidad.madrid/hospital/principeasturias/profesionales/comision-infecciones-antibioticos> [Acedido a: 12 de junho de 2023].
9. Hospital Universitario Principe de Asturias. Comisión de Infecciones y Política Antibiótica. Qué es la Política de Antimicrobianos 2020; [Online]. Disponível em: https://www.comunidad.madrid/hospital/principeasturias/file/3716/download?token= nCf_87n [Acedido a: 12 de junho de 2023].
10. Infarmed. Normas de prescrição e dispensa de medicamentos e produtos de saúde a utentes em regime de ambulatório hospitalar 2021. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/0/Normas+de+prescri%C3%A7%C3%A3o+e+dispensa+de+medicamentos+e+produtos+de+sa%C3%BAde+a+uten+tes+em+regime+de+ambulat%C3%B3rio+hospitalar/5d6a8eff-6559-b37c-2b5a-e243d3b17136> [Acedido a: 13 de junho de 2023].
11. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. Nutrients. 2015;7(9):8020-35.
12. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. Nutrients. 2018;10(12).
13. Associação Portuguesa de Medicina Geral e Familiar. Guia Prático de Saúde. Intolerância à lactose na criança e no adulto. 2013. Disponível em: https://acesportoocidental.org/public/files/guia_pratico_saude.pdf [Acedido a: 15 de junho de 2023].

14. Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: An update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Nutr Res.* 2021;89:23-34.
15. Ordem dos Farmacêuticos. Farmácias iniciam projeto “Seringas só no Agulhão”, Junho de 2019; [Online]. Disponível em: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/noticias/farmacias-iniciam-projeto-seringas-so-no-agulhao/> [Acedido a: 5 de julho de 2023].
16. Associação de Farmácias de Portugal (AFP). Notícias - AFP lança projeto inovador para a recolha de seringas usadas dos cidadãos, Junho de 2019; [Online]. Disponível em: <https://afp.com.pt/news/?id=510&title=afp-lanca-projeto-inovador-nas-farmacias-para-a-recolha-de-seringas-dos-cidadaos> [Acedido a: 4 de julho de 2023].
17. Simonsen L, Kane A, Lloyd J, Zaffran M, Kane M. Unsafe injections in the developing world and transmission of bloodborne pathogens: a review. *Bull World Health Organ.* 1999;77(10):789-800.
18. Associação de Farmácias de Portugal (AFP). Notícias - Farmácias aderentes ao Agulhão, Agosto de 2022; [Online]. Disponível em: <https://afp.com.pt/news/?id=857&title=farmacias-aderentes-ao-agulhao> [Acedido a: 6 de julho de 2023].
19. Associação de Farmácias de Portugal (AFP). Notícias - Agulhão recolhe mais de 300 mil seringas usadas, Julho de 2021; [Online]. Disponível em: <https://afp.com.pt/news/?id=739&title=agulhao-recolhe-mais-de-300-mil-seringas-usadas> [Acedido a: 4 de julho de 2023].
20. Ordem dos Farmacêuticos. Linhas de Orientação - Indicação Farmacêutica. Fevereiro de 2006. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/qualidade/d_indicacao_farmaceutica_15597639855cb5ea4ce9bd9.pdf [Acedido a: 13 de julho de 2023].
21. Nyamweya S, Hegedus A, Jaye A, Rowland-Jones S, Flanagan KL, Macallan DC. Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Rev Med Virol.* 2013;23(4):221-40.
22. Direção Geral da Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. Relatório Infecção por VIH em Portugal - 2022. Novembro de 2022. [Online]. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/relatorio-infecao-por-vih-em-portugal-2022/> [Acedido a: 15 de julho de 2023].
23. AAZ-LMB. Autotest VIH, 2019; [Online]. Disponível em: <https://www.autotest-sante.com/pt/autotest-VIH-par-AAZ-139.html#meancre1> [Acedido a: 16 de julho de 2023].
24. Serviço Nacional de Saúde. Doenças Cardiovasculares, 2017; [Online]. Disponível em: <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/10/04/doencas-cardiovasculares/> [Acedido a: 2 de agosto de 2023].
25. Infarmed. Monitorização do Consumo de Medicamentos em Meio de Ambulatório - abril de 2023. 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/8865110/abril/38be8c2c-3311-8b68-940d-10cddb167a19?version=1.0> [Acedido a: 2 de agosto de 2023].
26. Daiichi Sankyo Europe GmbH. Resumo das Características do Medicamento. Nustendi 180 mg/10 mg. Março de 2020.
27. Alphonse PA, Jones PJ. Revisiting Human Cholesterol Synthesis and Absorption: The Reciprocity Paradigm and its Key Regulators. *Lipids.* 2016;51(5):519-36.
28. Berberich AJ, Hegele RA. A Modern Approach to Dyslipidemia. *Endocr Rev.* 2022;43(4):611-53.

29. Cerqueira NM, Oliveira EF, Gesto DS, Santos-Martins D, Moreira C, Moorthy HN, et al. Cholesterol Biosynthesis: A Mechanistic Overview. *Biochemistry*. 2016;55(39):5483-506.
30. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*. 2019;41(1):111-88.
31. Busatto S, Walker SA, Grayson W, Pham A, Tian M, Nesto N, et al. Lipoprotein-based drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;159:377-90.
32. Budoff M. Triglycerides and Triglyceride-Rich Lipoproteins in the Causal Pathway of Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):138-45.
33. Sociedade Portuguesa de Cardiologia. Recomendações de Bolso de 2019 da ESC. 2019. Disponível em: https://spc.pt/profissional-de-saude/wp-content/uploads/2023/03/Dislipidemias-definitivo_compressed.pdf [Acedido a: 8 de agosto de 2023].
34. Luo J, Yang H, Song BL. Mechanisms and regulation of cholesterol homeostasis. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020;21(4):225-45.
35. Ibrahim MA AE, Jialal I. Hypercholesterolemia. In: StatPearls, editor. 23 de Abril de 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459188/> [Acedido a: 8 de agosto de 2023].
36. Su L, Mittal R, Ramgobin D, Jain R, Jain R. Current Management Guidelines on Hyperlipidemia: The Silent Killer. *J Lipids*. 2021;2021:9883352.
37. Espinheira MC, Vasconcelos C, Medeiros AM, Alves AC, Bourbon M, Guerra A. Hipercolesterolemia – uma patologia com expressão desde a idade pediátrica. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2013;32(5):379-86.
38. Civeira F, Arca M, Cenarro A, Hegele RA. A mechanism-based operational definition and classification of hypercholesterolemia. *J Clin Lipidol*. 2022;16(6):813-21.
39. Infarmed. Infomed - Base de dados de medicamentos de uso humano. Pesquisa avançada. Classificação - Antidislipídicos [Online]. Disponível em: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/pesquisa-avancada.xhtml> [Acedido a: 8 de agosto de 2023].
40. Tonkin A, Byrnes A. Treatment of dyslipidemia. *F1000Prime Rep*. 2014;6:17.
41. Tummala R, Gupta M, Devanabanda AR, Bandyopadhyay D, Aronow WS, Ray KK, et al. Bempedoic acid and its role in contemporary management of hyperlipidemia in atherosclerosis. *Ann Med*. 2022;54(1):1287-96.
42. Nguyen H, Akamnonu I, Yang T. Bempedoic Acid: a cholesterol lowering agent with a novel mechanism of action. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14(5):545-51.
43. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione I. Evaluating pharmacokinetics of bempedoic acid in the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2021;17(9):1031-8.
44. Masana Marín L, Plana Gil N. Ácido bempedoico. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*. 2021;33:53-7.
45. Medscape. Bempedoic acid/ezetimibe (Rx). Pharmacology, 2022; [Online]. Disponível em: <https://reference.medscape.com/drug/nexlizet-bempedoic-acid-ezetimibe-1000355#10> [Acedido a: 12 de agosto de 2023].

46. Soulele K, Karalis V. On the population pharmacokinetics and the enterohepatic recirculation of total ezetimibe. *Xenobiotica*. 2019;49(4):446-56.
47. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB. Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(5):467-94.
48. Bhagavathula AS, Al Matrooshi NO, Clark CCT, Rahmani J. Bempedoic Acid and Ezetimibe for the Treatment of Hypercholesterolemia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Phase II/III trials. *Clin Drug Investig*. 2021;41(1):19-28.
49. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis*. 2018;277:195-203.
50. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):593-603.
51. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis*. 2021;320:122-8.
52. Zhao X, Ma X, Luo X, Shi Z, Deng Z, Jin Y, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid alone or combining with other lipid-lowering therapies in hypercholesterolemic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):86.
53. Pirillo A, Catapano AL. New insights into the role of bempedoic acid and ezetimibe in the treatment of hypercholesterolemia. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2022;29(2):161-6.
54. Khan SU, Michos ED. Bempedoic acid and ezetimibe - better together. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(6):590-2.
55. Infarmed. Relatório de Avaliação de financiamento público. Nustendi. Junho de 2022. [Online]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avali%C3%A7%C3%A3o+de+financiamento+p%C3%BAblico+do+medicamento+Nustendi+%28%C3%A1cido+bemped%C3%B3ico+%2B+ezetimiba%29/d2fd00e-e-ac56-3b75-45a5-7539992d8553> [Acedido a: 16 de agosto de 2023].
56. Sociedade Portuguesa de Diabetologia. Diabetes: Factos e Números - O Ano de 2019, 2020 e 2021. Março de 2023. [Online]. Disponível em: <https://www.spd.pt/#/apresentacao-do-diabetes-factos-e-numeros-os-anos-de-2019-2020-e-2021> [Acedido a: 2 de setembro de 2023].
57. Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE). Suplementos Alimentares [Online]. Disponível em: <https://www.asae.gov.pt/perguntas-frequentes1/area-alimentar/suplementos-alimentares.aspx> [Acedido a: 2 de setembro de 2023].
58. Infarmed. Boletim de Farmacovigilância. Volume 21. Número 3. Suplementos Alimentares Março de 2017. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1983294/Boletim%2Bde%2BFarmacovigil%FF%FFncia%2C%2BVolume%2B21%2C%2Bn%FF%FF3%2C%2Bmar%FF%FFo%2Bde%2B2017/89d99edd-fb8c-4042-8a38-8d1bc5a555c7> [Acedido a: 2 de setembro de 2023].

59. HARVARD T.H. CHAN | SCHOOL OF PUBLIC HEALTH. The Nutrition Source: Chromium Março de 2023; [Online]. Disponível em: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/chromium/> [Acedido a: 5 de setembro de 2023].
60. Vincent JB, Lukaski HC. Chromium. Adv Nutr. 2018;9(4):505-6.
61. National Institutes of Health (NIH). Health Information. Dietary Supplement Fact Sheets. Chromium. Chromium - Health Professionals, Junho de 2022; [Online]. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Chromium-HealthProfessional/> [Acedido a: 5 de setembro de 2023].
62. European Food Safety Authority (EFSA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for chromium. Setembro de 2014. Disponível em: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3845> [Acedido a: 6 de setembro de 2023].
63. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. 6, Chromium. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc 2001 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222329/> [Acedido a: 6 de setembro de 2023].
64. Vincent JB. Effects of chromium supplementation on body composition, human and animal health, and insulin and glucose metabolism. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2019;22(6):483-9.
65. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). European Heart Journal. 2019;41(2):255-323.
66. Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. Can J Diabetes. 2018;42 Suppl 1:S10-s5.
67. Direção Geral da Saúde. Norma da Direção Geral da Saúde nº.002/2011, de 14/01/2011. Janeiro de 2011. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/wp-content/uploads/2011/01/diagnostico-e-classificacao-da-diabetes-mellitus.pdf> [Acedido a: 8 de setembro de 2023].
68. Rahman MS, Hossain KS, Das S, Kundu S, Adegoke EO, Rahman MA, et al. Role of Insulin in Health and Disease: An Update. Int J Mol Sci. 2021;22(12).
69. Hua Y, Clark S, Ren J, Sreejayan N. Molecular mechanisms of chromium in alleviating insulin resistance. J Nutr Biochem. 2012;23(4):313-9.
70. Niswender KD. Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. Postgrad Med. 2011;123(4):17-26.
71. Maret W. Chromium Supplementation in Human Health, Metabolic Syndrome, and Diabetes. Met Ions Life Sci. 2019;19.
72. Fong C, Alesi S, Mousa A, Moran LJ, Deed G, Grant S, et al. Efficacy and Safety of Nutrient Supplements for Glycaemic Control and Insulin Resistance in Type 2 Diabetes: An Umbrella Review and Hierarchical Evidence Synthesis. Nutrients. 2022;14(11).
73. Asbaghi O, Fatemeh N, Mahnaz RK, Ehsan G, Elham E, Behzad N, et al. Effects of chromium supplementation on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Pharmacol Res. 2020;161:105098.

74. Suksomboon N, Poolsup N, Yuwanakorn A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of chromium supplementation in diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(3):292-306.
75. Yin RV, Phung OJ. Effect of chromium supplementation on glycated hemoglobin and fasting plasma glucose in patients with diabetes mellitus. *Nutr J.* 2015;14:14.
76. Zhao F, Pan D, Wang N, Xia H, Zhang H, Wang S, et al. Effect of Chromium Supplementation on Blood Glucose and Lipid Levels in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res.* 2022;200(2):516-25.
77. Abdollahi M, Farshchi A, Nikfar S, Seyedifar M. Effect of chromium on glucose and lipid profiles in patients with type 2 diabetes; a meta-analysis review of randomized trials. *J Pharm Pharm Sci.* 2013;16(1):99-114.
78. Balk EM, Tatsioni A, Lichtenstein AH, Lau J, Pittas AG. Effect of chromium supplementation on glucose metabolism and lipids: a systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2154-63.
79. Nussbaumerova B, Rosolova H, Krizek M, Sefrna F, Racek J, Müller L, et al. Chromium Supplementation Reduces Resting Heart Rate in Patients with Metabolic Syndrome and Impaired Glucose Tolerance. *Biol Trace Elem Res.* 2018;183(2):192-9.
80. Vincent JB. New Evidence against Chromium as an Essential Trace Element. *The Journal of Nutrition.* 2017;147(12):2212-9.
81. Sawicka E, Jurkowska K, Piwowar A. Chromium (III) and chromium (VI) as important players in the induction of genotoxicity - current view. *Ann Agric Environ Med.* 2021;28(1):1-10.
82. Althuis MD, Jordan NE, Ludington EA, Wittes JT. Glucose and insulin responses to dietary chromium supplements: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(1):148-55.
83. Pavesi T, Moreira JC. Mechanisms and individuality in chromium toxicity in humans. *J Appl Toxicol.* 2020;40(9):1183-97.
84. Racek J, Sindberg CD, Moesgaard S, Mainz J, Fabry J, Müller L, et al. Effect of chromium-enriched yeast on fasting plasma glucose, glycated haemoglobin and serum lipid levels in patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Biol Trace Elem Res.* 2013;155(1):1-4.

Anexos

Anexo 1 - Apresentação utilizada na atividade “Apresentação de indicadores do uso de antibióticos no HUPA no ano 2022”



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias

SaludMadrid Comunidad de Madrid

SERVICIO DE FARMACIA

PROA - AMBULATORIO

INFORME DE SEGUIMIENTO DE PRESCRIPCIÓN DE ANTIBIOTICOS A TRAVES DE RECETA – AÑO 2022



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias

SaludMadrid Comunidad de Madrid

- En este estudio se evaluaron los siguientes **parámetros**, en la comunidad de Madrid, en el hospital (HUPA) y en todos los servicios del hospital:

INDICADORES DE UTILIZACIÓN DE ANTIBIOTICOS

Prevalencia uso de antibióticos

% Amoxicilina sin clavulánico

Consumo de fluorquinolonas (%)

- El objetivo de esta evaluación es comparar los parámetros en el año 2021 y en el año 2022 y así comprobar si ha habido una mejora en los parámetros:

Una **disminución** en el consumo de antibióticos

Un **aumento** en el % amoxicilina sin clavulánico

Una **disminución** en el consumo de fluorquinolonas



Hospital Universitario
Príncipe de Asturias

SaludMadrid Comunidad de Madrid

Resultados obtenidos en la comunidad de Madrid y en el hospital (HUPA)

- Hospital Universitario Príncipe de Asturias

	Prevalencia uso de antibióticos		% Amoxicilina sin clavulánico (%)				Consumo de fluorquinolonas (%)	
			15-65 años		> 65 años			
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
HUPA	9	9,99	15,46	16,12	11,8	12,85	17,02	14,75

Para retener...

- Prevalencia de **uso de antibióticos** ha **aumentado** en la comunidad de Madrid y en HUPA, pero HUPA tiene un consumo menor.
- % **Amoxicilina sin clavulánico** ha **aumentado** en HUPA.
- Consumo de fluorquinolonas** ha **disminuido** en el HUPA y en la comunidad de Madrid.

- Comunidad de Madrid

	Prevalencia uso de antibióticos		% Amoxicilina sin clavulánico (%)				Consumo de fluorquinolonas (%)	
			15-65 años		> 65 años			
	2021	2022	2021	2022	2021	2022	2021	2022
CAM	9,04	10,34	24,96	24,12	16,18	15,84	15,58	14,86

Anexo 2 – Formações realizadas durante o estágio em farmácia comunitária

Marca	Formação	Data
Comodynes	Produtos para autobronzeamento	17/05/2023
Caudalie	Curso geral da marca	18/05/2023
Uriage	Curso geral da marca	23/05/2023
La Roche Posay	Anthelios LRP – Inovação na Fotoproteção	30/05/2023
Sesderma	Corporais e Solares	05/06/2023
Aptamil	Apresentação de produtos da marca	12/06/2023
Fortimel	Apresentação de produtos da marca	14/06/2023
Cantabria	Heliocare	21/06/2023
Coopprofar	Parasitas Externos dos animais de companhia	21/06/2023
Bayer	Apresentação de produtos da marca	26/07/2023
Cantabria	Elancyl	26/07/2023
Bioderma	Curso geral da marca	27/06/2023
Jaba Recordarti	Procto-Glyvenol	29/06/2023
Manzoni & Vasconcelos	Furação de orelhas	30/06/2023
PharmaNord	Bioativo - Selénio + Zinco	11/07/2023
Cantabria	Endocare Age Barrier	14/07/2023
Martiderm	Workshop para experimentação de produtos	18/07/2023
Vitaceutics	Apresentação de produtos da marca	25/07/2023
Raul Vieira	Apresentação de produtos da marca	26/07/2023

Anexo 3 – Material de divulgação elaborado no âmbito da atividade “Rastreio Intolerância à lactose”



Rastreio Intolerância à lactose

Nome: _____

Resultado 1ª medição: _____
Resultado 2ª medição: _____
Resultado 3ª medição: _____

Intolerância: _____

28/06/2023

Intolerância à Lactose

O que é?
É a incapacidade do organismo digerir a lactose (açúcar presente no leite)!

Sintomas

- Diarreia
- Enjoos
- Flatulência
- Distensão/ Dor abdominal

Requisitos para realização do teste

- +18 anos
- Apresentar 2 ou mais sintomas
- Estar em jejum ou não ingerir alimentos (há + 2h)

28 de Junho
9h às 18h30

Quem sabe se é intolerante? Marque connosco!

geral@farmaciafalcao.pt
222 001 566

Anexo 3 – Flyer informativo elaborado no âmbito da atividade “Rastreo Intolerância à lactose”

Intolerância à Lactose



FARMÁCIA FALCÃO

O QUE É?

Incapacidade do intestino digerir a **lactose** (açúcar presente no leite), devido a uma **deficiência** na **enzima lactase**.

SINTOMAS

Aparecem, normalmente, 30 minutos a 2 horas, após a ingestão de alimentos com lactose.

	Náuseas	Diarreia	
	Dor/Inchaço abdominal	Vómitos	
	Flatulência	Ruídos intestinais	

ONDE SE PODE ENCONTRAR LACTOSE

- Leite e seus derivados, apresentando estes diferentes quantidades de lactose (leite em pó > iogurte > manteiga);
- Alimentos processados;
- Medicamentos e suplementos alimentares (em quantidade bastante reduzida).

COMO SUPERAR A INTOLERÂNCIA

- Aumentar o consumo de alimentos sem lactose;
- Tomar suplementos alimentares da enzima lactase, aquando da ingestão de alimentos com lactose.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ASSOCIAÇÃO PORTUGUESA DE MEDICINA GERAL E FAMILIAR. JULHO DE 2013. GUIA PRÁTICO DE SAÚDE. DISPONÍVEL EM: [HTTPS://ACESPORTOOCIDENTAL.ORG/PUBLIC/FILES/GUIA_PRATICO_SAUDE.PDF](https://acesportoocidental.org/public/files/guia_pratico_saude.pdf)

ZUBAIR MALIK. MARÇO DE 2023. INTOLERÂNCIA À LACTOSE. MANUAL MSD. DISPONÍVEL EM: [HTTPS://WWW.MSDMANUALS.COM/PT/CASA/DIST%C3%BArbios-digestivos/m%C3%A1-absor%C3%A7%C3%A3o/intoler%C3%A2ncia-%C3%A0-lactose](https://www.msdmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-digestivos/m%C3%A1-absor%C3%A7%C3%A3o/intoler%C3%A2ncia-%C3%A0-lactose)

Anexo 4 – Cartaz elaborado no âmbito da atividade “Agulhão: Eliminação segura de agulhas e seringas” para publicação nas redes sociais da FF

Cerca de **240 a 300 mil agulhas** vão para o lixo comum diariamente.

Sabe onde colocar as suas?



● Objetivo

Recolher, de forma segura e ecológica, todas as agulhas e seringas usadas pelos doentes diabéticos e pelos que necessitam de medicamentos injetáveis.

● O que é?

Trata-se de um contentor amarelo destinado a recolher seringas e agulhas usadas, para serem depois devidamente rejeitadas.

● Como usar?

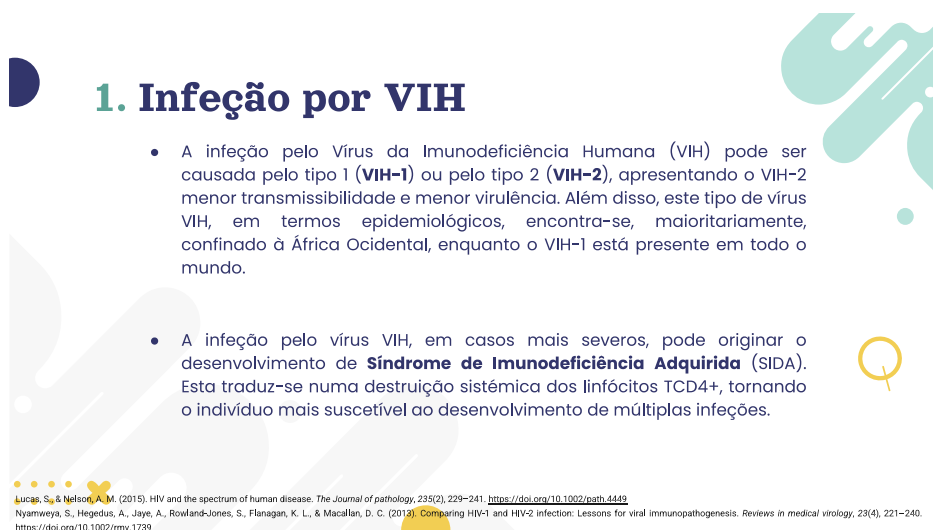
Trazer as suas agulhas e seringas usadas e colocar no contentor amarelo presente na sua farmácia, de forma **gratuita**.



REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA:

ASSOCIAÇÃO DE FARMÁCIAS DE PORTUGAL (AFP). NOTÍCIAS - AGULHÃO RECOLHE MAIS DE 300 MIL SERINGAS USADAS. 5 DE JULHO DE 2021 [ONLINE]. DISPONÍVEL EM [HTTP://AFP.COM.PT/NEWS/?ID=739&TITLE=AGULHAO-RECOLHE-MAIS-DE-300-MIL-SERINGAS-USADAS](http://AFP.COM.PT/NEWS/?ID=739&TITLE=AGULHAO-RECOLHE-MAIS-DE-300-MIL-SERINGAS-USADAS). [ACEDIDO A 4 DE JULHO DE 2023.]

Anexo 5 – Apresentação para a formação interna à equipa da FF



Lucas, S., & Nelson, A. M. (2015). HIV and the spectrum of human disease. *The Journal of pathology*, 235(2), 229–241. <https://doi.org/10.1002/path.4449>
Nyamweya, S., Hegedus, A., Jaye, A., Rowland-Jones, S., Flanagan, K. L., & Macallan, D. C. (2013). Comparing HIV-1 and HIV-2 infection: Lessons for viral immunopathogenesis. *Reviews in medical virology*, 23(4), 221–240. <https://doi.org/10.1002/rmv.1739>

1. Infecção por VIH: Forma de transmissão

- Relações sexuais desprotegidas (heterossexuais e homossexuais).
- Transplante de órgãos.
- Transfusão sanguínea de indivíduos infetados.
- Partilha de seringas contaminadas.
- Contaminação accidental por picada de agulha.
- Transmissão via materna (durante gravidez, parto e amamentação).

Lucas, S., & Nelson, A. M. (2015). HIV and the spectrum of human disease. *The Journal of pathology*, 235(2), 229–241. <https://doi.org/10.1002/path.4449>

2. VIH: Realidade em Portugal

1079

Número de novos casos de infeção por VIH em adultos notificados entre 2020 e 2021

298

Número de mortes de indivíduos com infeção por VIH entre 2020 e 2021

64257

Número cumulativo de casos de infeção por VIH entre 1983 e 2021

Direção-Geral da Saúde (DGS), Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Relatório Infecção por VIH em Portugal - 2022. Disponível em <https://www.insa.min-saude.pt/relatorio-infecao-por-vih-em-portugal-2022/>

3. Autoteste VIH

- A dispensa de autotestes VIH em farmácias comunitárias mostra-se uma importante estratégia para **aumentar o acesso ao diagnóstico** e assim, permitir a realização do teste por indivíduos que apresentam maior risco de infeção, aliado a uma maior dificuldade na obtenção de serviços. Tal permite, também, identificar mais precocemente casos de infeção por VIH.
- Segundo o *Relatório Infecção por VIH em Portugal* em 2022, a procura por este produto tem aumentado, anualmente, de forma considerável, tendo sido vendidos, entre 2019 e 2021, **8133 autotestes** nas farmácias comunitárias. Lisboa e Porto são, respetivamente, as regiões com maior procura deste produto.

Direção-Geral da Saúde (DGS), Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA). Relatório Infecção por VIH em Portugal - 2022. Disponível em <https://www.insa.min-saude.pt/relatorio-infecao-por-vih-em-portugal-2022/>

3. Autoteste VIH

- Teste, de utilização única, que permite aos utentes verificar o seu estado serológico após uma provável exposição ao vírus VIH há **mais de 3 meses**. Infecções ocorridas nos últimos 3 meses podem não ser detetadas.
- Teste imunocromatográfico, que através de uma gota de sangue, indica a presença de anticorpos VIH-1 e VIH-2.
- Resultados são conhecidos após **15 minutos** e expressam-se pelo **aparecimento de 2 linhas** (linha controlo e linha teste).

AAZ-LMB. (2019). Autotest VIH. Disponível em: <https://www.autotest-sante.com/pt/autotest-vih-par-AAZ-139.html#meancr1>

3. Autoteste VIH: Conteúdo do Kit

- Lanceta de segurança
- Toallete desinfetante
- Dispositivo do teste
- Compressa esterilizada
- Tampa com diluente
- Penso rápido
- Suporte
- Bolsa metalizada para eliminação

AAZ-LMB. (2019). Autotest VIH. Disponível em: <https://www.autotest-sante.com/pt/autotest-vih-par-AAZ-139.html#meancr1>

3. Autoteste VIH: Procedimento

- 1 O **suporte** deve ser colocado numa superfície plana e a **tampa com o diluente**, retirada do dispositivo do teste, deve ser inserida no fundo do suporte.

Após lavagem das mãos, a ponta do dedo deve ser limpa com o toallete desinfetante e o utente deve esperar que este seque. Com a ponta da lanceta no dedo, deve pressionar até ocorrer perfuração da pele e limpar a 1ª gota de sangue com a compressa esterilizada. Após o aparecimento da **2ª gota de sangue**, o dispositivo do teste deve ser colocado **verticalmente** sobre a gota de sangue, até que a extremidade esteja completa com sangue.
- 2 O dispositivo de teste deve ser colocado com firmeza no suporte, garantindo que a amostra entra em contacto com o diluente. Para tal, deve ouvir **3 cliques**. O aparecimento de uma **coloração cor de rosa** é também indicativo da mistura da amostra com o diluente. Após 15 minutos, deverá observar o resultado obtido.
- 3

AAZ-LMB. (2019). Autotest VIH. Disponível em: <https://www.autotest-sante.com/pt/autotest-vih-par-AAZ-139.html#meancr1>

3. Autoteste VIH: Resultados

- **Sensibilidade:** 100% de indivíduos infetados obtiveram resultado positivo no teste.
- **Especificidade:** 99,8% de indivíduos VIH negativo obtiveram resultado negativo corretos.
- **Fiabilidade:** 99,2% dos indivíduos que realizaram o teste obtiveram um resultado interpretável e mais de 98,1% souberam interpretá-lo corretamente.
- **Positivo:** Aparecimento de **2 linhas** no teste cromatográfico. O utente deve comunicar este resultado, ligando para a **linha saúde 24**. Deve existir posterior confirmação através de um **teste Elisa**.
- **Negativo:** Aparecimento de **1 linha** no teste cromatográfico. Não está presente a infeção, se for respeitada a janela temporal de 3 meses.
- **Inválido:** Não aparecimento de **nenhuma linha** ou apenas aparecimento da linha teste. Deve adquirir novo teste e repetir o mesmo.

AAZ-LMB. (2019). Autotest VIH. Disponível em: <https://www.autotest-sante.com/pt/autotest-VIH-par-AAZ-139.html#meancr1>

4. Aconselhamento Farmacêutico: Pontos chave

- Resultado obtido em **15 minutos**.
- Apenas deteta infeções que tenham ocorrido há **mais de 3 meses**.
- **Resultado positivo:** Contactar a linha do SNS 24 para posterior confirmação de diagnóstico. Deverá utilizar preservativo até receber a confirmação do resultado.
- Realizar o teste com a **segunda gota de sangue**.
- Importante visualizar o aparecimento de uma **mancha cor de rosa** (após escutar 3 cliques), para garantir que o teste está a ocorrer.

AAZ-LMB. (2019). Autotest VIH. Disponível em: <https://www.autotest-sante.com/pt/autotest-VIH-par-AAZ-139.html#meancr1>

**Obrigada
pela atenção!**



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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