

**U.** PORTO



FACULDADE DE FARMÁCIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO  
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**Leonor Martins Marinho Dias dos Reis**

**M**

2022-2023

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

## **Relatório de Estágio Curricular**

**Leonor Martins Marinho Dias dos Reis**

**Farmácia Moderna - Aveiro**

Janeiro de 2023 a julho de 2023



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

**Orientador:** Professora Doutora Susana Casal

**Monitor Farmácia Comunitária:** Dr.<sup>a</sup> Sofia Pereira

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, 20 de setembro de 2023

Leonor Martins Marinho Dias dos Reis

## Resumo

O presente relatório refere-se ao Estágio Curricular do Mestrado Integrado de Ciências Farmacêuticas da Universidade do Porto, requisito para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas, decorrido na Farmácia Moderna de Aveiro, no período de 23 de janeiro a 21 de julho de 2023. Os objetivos do Relatório consistiram em: (i) descrever as atividades realizadas durante o estágio na Farmácia Moderna, efetuando uma análise crítica das mesmas, sempre que considere relevante para os objetivos propostos; (ii) apresentar os dois projetos desenvolvidos durante o meu estágio na farmácia, aos quais pretendi transmitir uma visão pessoal, baseada em argumentos que resultaram da pesquisa bibliográfica que efetuei sobre cada um dos temas. Esta pesquisa envolveu, não só artigos científicos, mas também artigos de opinião, dados divulgados por instituições nacionais, assim como notícias que considere relevante para a sociedade portuguesa.

O relatório está estruturado em duas partes. A Parte 1 engloba a contextualização do estágio, a estrutura do relatório, um cronograma das atividades realizadas, complementando com um breve resumo de cada uma, bem como as formações suplementares realizadas. Adicionalmente, são também detalhadas algumas atividades que experienciei durante os 6 meses de estágio, que surgiram no dia-a-dia, particularmente resultantes do contacto com o utente. Estas atividades incluem a participação num rastreio promovido por duas empresas e um programa de acompanhamento a um utente com Esclerose Múltipla. A Parte 2 consiste nos dois projetos desenvolvidos durante o meu estágio na Farmácia Moderna. O primeiro projeto explora a utilização do Semaglutido como uma solução promissora para o tratamento da obesidade. O segundo projeto incide no tema da Esclerose Múltipla. O relatório finaliza com uma conclusão global.

## Agradecimentos

Ao longo da minha jornada académica recebi apoio de várias pessoas em diversos momentos e de maneiras diferentes, às quais sou eternamente grata.

Em primeiro lugar, agradeço à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, assim como a todos os funcionários e docentes que desempenharam um papel fundamental no meu percurso durante estes cinco anos. Estendo os meus agradecimentos à Comissão de Estágios e, especialmente, à Professora Doutora Susana Casal pelo acompanhamento e disponibilidade ao longo do estágio.

A toda a equipa da Farmácia Moderna, pelo acolhimento caloroso, pela paciência, disponibilidade e pelos conhecimentos e conselhos transmitidos. Ao Dr. Fernando e à Dona Domingas pela possibilidade de completar o estágio na Farmácia Moderna, bem como pela confiança depositada em mim e no meu trabalho. Agradeço, especialmente, à minha orientadora de estágio Dr.<sup>a</sup> Sofia, pelo carinho, pela paciência, pelos conhecimentos partilhados e por ser um exemplo de animação e entusiasmo. Ao Dr. João pela simpatia, pelas oportunidades oferecidas e pelo apoio constante no desenvolvimento de novas atividades. Ao Sr. Abílio pela boa disposição, pelo sentido de humor e por estar sempre disponível para me ensinar e ajudar. À Dr.<sup>a</sup> Mariana por ter sido um grande apoio desde o primeiro dia de estágio, pelo companheirismo e pela amizade construída. Ao Dr. Miguel, obrigada pelos ensinamentos, pelo acolhimento e pela disponibilidade demonstrada.

Aos meus amigos e a quem se cruzou comigo nos últimos 5 anos, o meu sincero obrigada. Especialmente à Inês, que me acompanhou ao longo desta jornada, pela força e pela boa disposição constante, que tornou os dias difíceis mais leves. À Sara, que caminhou ao meu lado desde o primeiro dia no Porto e foi a parceira de diversão nos momentos de maior alegria e o apoio nos momentos mais difíceis. Desde o início até ao fim, e para toda a vida.

Por fim, à minha família, mãe, pai e irmãos por serem a base sólida na minha vida. Obrigada pelo apoio constante, pela motivação que sempre me deram para alcançar todos os meus objetivos e por acreditarem em mim. Tudo o que sou hoje e tudo o que conquistei, devo-o a vocês. Quero destacar a minha mãe, a minha grande inspiração e um exemplo do que significa ser um profissional que procura constantemente a excelência.

# Índice geral

|   |           |
|---|-----------|
| Declaração de Integridade.....  | iii       |
| Resumo.....   | iv        |
| Agradecimentos.....   | v         |
| Índice geral.....   | vi        |
| Índice de Tabelas.....  | viii      |
| Índice de Figuras.....  | viii      |
| Índice de Anexos.....   | viii      |
| Lista de abreviaturas.....  | ix        |
| <b>Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular.....</b>           | <b>1</b>  |
| 1. Contextualização do Estágio Curricular.....  | 1         |
| 2. Cronograma e sua explicação.....   | 2         |
| 3. Atividades desenvolvidas.....  | 4         |
| <b>Parte 2. Projetos desenvolvidos no âmbito do Estágio Curricular.....</b>             | <b>13</b> |
| <b>Projeto 1: Semaglutido – Uma Solução Promissora no Tratamento da Obesidade?.....</b> | <b>13</b> |
| <b>4. Enquadramento Prático.....</b>  | <b>13</b> |
| 4.1 <i>Escolha do Tema de Desenvolvimento.....</i>                                      | <i>13</i> |
| 4.2 <i>Objetivo do Tema de Desenvolvimento e Método de Intervenção.....</i>             | <i>14</i> |
| 4.3 <i>A epidemia global da obesidade e o seu impacto na saúde pública.....</i>         | <i>14</i> |
| <b>5 Enquadramento Teórico.....</b>   | <b>15</b> |
| 5.1 <i>Introdução.....</i>  | <i>15</i> |
| 5.2 <i>O Papel do GLP-1.....</i>  | <i>16</i> |
| 5.3 <i>Estrutura Química e Farmacocinética do Semaglutido.....</i>                      | <i>17</i> |
| 5.4 <i>Mecanismos de Perda de Peso Induzido Pelo Semaglutido.....</i>                   | <i>18</i> |
| 5.5 <i>Semaglutido e a sua eficácia na perda de peso.....</i>                           | <i>19</i> |
| 5.6 <i>Comparação do Semaglutido com outros agonistas do recetor GLP-1.....</i>         | <i>21</i> |
| 5.7 <i>Efeitos adversos do Semaglutido.....</i>   | <i>23</i> |
| 5.8 <i>Avaliação Económica.....</i>   | <i>23</i> |
| 5.9 <i>Conclusão.....</i>   | <i>24</i> |
| <b>Projeto 2: Esclerose Múltipla.....</b>   | <b>25</b> |
| <b>6. Enquadramento Prático: Escolha do Tema de Desenvolvimento e Objetivo.....</b>     | <b>25</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>7. Enquadramento Teórico.....</b>                        | <b>25</b> |
| 7.1 <i>O que é a Esclerose Múltipla?.....</i>               | 25        |
| 7.2 <i>Prevalência da Esclerose Múltipla .....</i>          | 26        |
| 7.3 <i>Etiologia .....</i>                                  | 27        |
| 7.4 <i>Tipos de Esclerose Múltipla .....</i>                | 28        |
| 7.5 <i>Sintomatologia .....</i>                             | 30        |
| 7.6 <i>Diagnóstico da Esclerose Múltipla .....</i>          | 31        |
| 7.7 <i>Tratamentos Farmacológicos.....</i>                  | 33        |
| 7.7.1 <i>Tratamento Sintomático.....</i>                    | 33        |
| 7.7.2 <i>Tratamento dos surtos .....</i>                    | 34        |
| 7.7.3 <i>Tratamento Modificador da Doença .....</i>         | 34        |
| 7.8 <i>Abordagens Emergentes e Orientações Futuras.....</i> | 39        |
| 7.9 <i>Conclusão .....</i>                                  | 39        |
| <b>Conclusão Global.....</b>                                | <b>41</b> |
| <b>Bibliografia .....</b>                                   | <b>42</b> |
| <b>Anexos .....</b>   | <b>49</b> |

## Índice de Tabelas

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabela 1</b> - Tabela cronológica das atividades desenvolvidas durante o estágio na FM..... | 2  |
| <b>Tabela 2</b> – Critérios McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM. Adaptado de [48].....   | 33 |

## Índice de Figuras

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1</b> – Funções Fisiológicas do GLP-1. Adaptado de [40] .....                                | 16 |
| <b>Figura 2</b> - Estrutura do Semaglutido e GLP-1 Humano. Adaptado de [39] .....                      | 18 |
| <b>Figura 3</b> – Mecanismo de ação do Semaglutido na perda de peso. Adaptado de [27, 29, 30, 31]..... | 19 |
| <b>Figura 4</b> – Curso Clínico da EM. Adaptado de [73].....   | 29 |
| <b>Figura 5</b> - Critérios para demonstração de disseminação da doença no espaço.                     | 32 |

## Índice de Anexos

|  |    |
|--|----|
| <b>Anexo 1</b> – Medicamentos Modificadores da Esclerose Múltipla e respetivos efeitos adversos, posologia e eficácia. Adaptado de [47, 57, 62-72] ..... | 49 |
| <b>Anexo 2</b> – Formações realizadas durante o estágio .....  | 52 |

## Lista de abreviaturas

- APCs** – Células Apresentadoras de Antígenos
- BHE** – Barreira Hematoencefálica
- DCVs** – Doenças Cardiovasculares
- DM** – Diabetes Mellitus
- DMF** – Fumarato de Dimetilo
- DMT2** – Diabetes Mellitus Tipo 2
- DPP4** – Dipeptil-peptidase 4
- EM** – Esclerose Múltipla
- FM** – Farmácia Moderna
- GLP-1** – Peptídeo Semelhante ao Glucagon 1
- GLP-1R** – Recetor GLP-1
- GLP-1 RAs** – Agonistas do recetor GLP-1
- IFN- $\beta$**  – Interferão- $\beta$
- LCR** – Líquido Cefalorraquidiano
- MBP** – Proteína Básica da Mielina
- MICF** – Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
- MPS** – Medicamentos e Produtos de Saúde
- RM** – Ressonância Magnética
- PA** – Pressão Arterial
- PRM** – Problemas Relacionados com os Medicamentos
- PV** – Prazo de validade
- PVF** – Preço de Venda à Farmácia
- PVP** – Preço de Venda ao Público
- RAM** – Reações Adversas aos Medicamentos
- RMN** – Ressonância Magnética Nuclear
- S1P** – Esfingosina-1-Fosfato
- S1PRM** – Moduladores do Recetor da Esfingosina-1-Fosfato
- S1PRs** – Recetor da Esfingosina-1-Fosfato
- SNC** – Sistema Nervoso Central

# **Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do Estágio Curricular**

## **1. Contextualização do Estágio Curricular**

A Farmácia Moderna (FM) está localizada na Rua Combatentes da Grande Guerra, nº 103, no centro histórico da cidade de Aveiro. A FM possui uma localização privilegiada, uma vez que, a uma curta distância a pé, se encontram diversos estabelecimentos públicos, culturais, religiosos e de restauração. Nas suas imediações encontra-se a Central dos Correios, o Comando Distrital da Polícia de Segurança Pública, o Tribunal de Comarca, a Escola Básica da Glória, o Museu de Aveiro de Santa Joana, a Sé de Aveiro, o Fórum Aveiro e o Hospital Infante Dom Pedro. Isto faz com que a FM seja frequentada por utentes de diferentes estratos sociais e por profissionais ou indivíduos que recorrem aos serviços em cima mencionados.

Iniciei o meu estágio na FM no período de 23 de janeiro a 21 de julho de 2023, tendo sido orientada pela Dr<sup>a</sup>. Sofia Pereira e pelos restantes membros da equipa da FM, os quais demonstraram disponibilidade e dedicação incessante no que diz respeito ao meu desenvolvimento profissional. A equipa da FM é composta pelo Diretor Técnico, Dr. Fernando Bastos, por três farmacêuticos, Dr<sup>a</sup>. Sofia Pereira, Dr<sup>a</sup>. Mariana Fajardo e o Dr. Miguel Bastos e por dois técnicos de farmácia, Domingas Salgueiro e Abílio Ribeiro. É importante notar que toda a equipa está envolvida em todas as atividades farmacêuticas, com uma organização coesa e um grande espírito de entreajuda, a fim de garantir os mais elevados cuidados de saúde à sociedade.

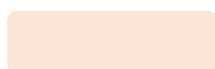
A FM oferece serviços de saúde diversificados, realizados por profissionais especializados na área, com a finalidade de promover a saúde e o bem-estar dos utentes, nomeadamente medição de parâmetros bioquímicos (determinação de triglicéridos, glicémia, colesterol total), medição de pressão arterial (PA), consultas de nutrição, ecografias e podologia, administração de Injetáveis e vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação, envio de medicação para instituições e serviços de depilação a laser.

## 2. Cronograma e sua explicação

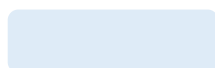
Na tabela abaixo, encontra-se uma breve descrição das atividades que realizei durante o estágio na FM.

**Tabela 1** - Tabela cronológica das atividades desenvolvidas durante o estágio na FM

| Atividades realizadas                                      | Janeiro | Fevereiro | Março | Abril | Maiο | Junho | Julho |
|--|---------|-----------|-------|-------|------|-------|-------|
| Armazenamento de produtos farmacêuticos                    |         |           |       |       |      |       |       |
| Receção e conferência de encomendas                        |         |           |       |       |      |       |       |
| Reposição de stocks  |         |           |       |       |      |       |       |
| Controlo de prazos de validade                             |         |           |       |       |      |       |       |
| Controlo de stocks   |         |           |       |       |      |       |       |
| Determinação de parâmetros bioquímicos e fisiológicos      |         |           |       |       |      |       |       |
| Atendimento e dispensa de medicamentos e produtos de saúde |         |           |       |       |      |       |       |
| Formações assistidas                                       |         |           |       |       |      |       |       |
| Realização do Projeto I                                    |         |           |       |       |      |       |       |
| Realização do Projeto II                                   |         |           |       |       |      |       |       |



Realizei em conjunto com um membro da FM



Realizei autonomamente, com supervisão

Após receber uma rápida apresentação aos membros da equipa e à farmácia, comecei a desempenhar, sem demora, as minhas funções na FM. Iniciei com a atividade de armazenar Medicamentos e Produtos de Saúde (MPS), o que considero uma tarefa essencial, uma vez que além de possibilitar uma familiarização com o *layout* da farmácia e com a maior parte dos MPS disponíveis e a sua localização, estabelece a ligação entre o nosso conhecimento teórico e a

prática, pois ao organizar os medicamentos, familiarizamo-nos com os seus nomes comerciais e associamo-los aos princípios ativos que já conhecemos. Isto é importante, uma vez que facilita a identificação dos medicamentos e torna a sua dispensa mais eficiente.

Realizei diariamente a receção e verificação de encomendas, o que me possibilitou identificar os produtos com mais saída no dia-a-dia. Foi-me, também, proporcionada a oportunidade de envolver-me noutras atividades, nomeadamente, executar a medição de colesterol total, triglicérideos, glicemia e da pressão arterial. Num primeiro momento, somente observei a realização das medições e, após um período de aprendizagem, comecei a realizar as medições autonomamente, com supervisão.

Quanto à reposição do *stock*, realizava esta tarefa exclusivamente durante o atendimento ao público, sempre que verificava a falta de produtos no *stock* da farmácia. Nestes casos, procedia à sua encomenda instantânea. Relativamente ao controlo de *stocks*, na FM, para gerir o *stock* é retirada uma listagem no SI dos MPS e as suas quantidades para a verificação manual e eventual correção, se necessário. Tive a oportunidade de realizar o controlo dos *stocks* e de acertar o *stock*, quando necessário.

Na FM, o controlo e a verificação dos prazos de validade (PV) dos MPS são realizados de duas formas diferentes, particularmente na receção das encomendas diárias e mensalmente, após a emissão de uma listagem no sistema informático, que contém os PV dos MPS. Diariamente, e autonomamente, realizei o controlo e a verificação dos PV no momento das receções das encomendas diárias. Em relação ao atendimento ao público e dispensa de MPS, no início, comecei por observar diversos atendimentos realizados por membros da equipa da FM. Após essa fase de observação, iniciei alguns atendimentos pontuais, sempre com a supervisão de um farmacêutico. Inicialmente realizei, principalmente, atendimentos mais simples que envolvessem apenas a dispensa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM). Com o passar do tempo, assumi a responsabilidade de realizar atendimentos de forma independente, incluindo o aconselhamento e indicação farmacêutica para a dispensa de MNSRM e outros produtos de saúde. Sempre que necessário, procurei a ajuda de um membro da equipa da FM para avaliar a situação, confirmar o aconselhamento prestado ao utente e esclarecer eventuais dúvidas adicionais. Ao longo do estágio, tive, também, a oportunidade de

participar em várias sessões de formação, abordadas com maior detalhe no **anexo 2**.

Durante o Estágio tive a oportunidade de aplicar os conhecimentos que adquiri ao longo do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) e aprendi a relacionar-me com os utentes de uma maneira profissional e adequada. Dispensei tanto MSRM como MNSRM, contudo, enfrentei algumas complicações nos atendimentos que exigiam aconselhamento, solicitando, sempre que necessário, ajuda de um membro da equipa. O atendimento ao público revelou ser uma experiência desafiadora, porém, muito gratificante e estimulante.

### **3. Atividades desenvolvidas**

#### **Atividade 1: Participação em rastreios promovidos pelas empresas PRIO e OLI**

##### **Estado da Arte**

As Doenças Cardiovasculares (DCVs) representam uma ameaça à saúde pública, uma vez que originam uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade, a nível global [1]. Em 2019, registaram-se, aproximadamente, 19 milhões de mortes causadas por DCVs, o que corresponde a 34% dos óbitos totais globais, tornando estas doenças a principal causa de morte, a nível mundial [2, 3, 4]. Em Portugal no ano de 2021, as DCVs foram responsáveis por cerca de 26% das mortes contabilizadas no país, sendo as doenças cerebrovasculares (7,7%), doença isquémica do coração (5,3%) e enfarte agudo do miocárdio (3,2%) as mais prevalentes [5, 6]. Um fator que aumenta o risco de desenvolver problemas cardiovasculares e, adicionalmente, problemas renais é a hipertensão arterial. Esta condição afeta, globalmente, mais de 30% da população mundial [7] e, em Portugal, julga-se que a sua prevalência atinja 42,6% [8]. Destes indivíduos, apenas 11,2% têm a PA controlada e menos de 50% recebe medicação anti-hipertensora [8].

O colesterol contribui, também, para o aumento do risco de problemas cardiovasculares e cerebrovasculares. Estima-se que a hipercolesterolemia seja responsável por 30% das DCVs e por cerca de 4,3 milhões de óbitos, o que retrata 7.9% do total de mortes, a nível mundial [9, 10]. 68,5% da população portuguesa

possui níveis de colesterol superiores aos valores de referência, 25% tem colesterol de alto risco, enquanto que 45,1% exibe risco moderado [10].

Doenças crônicas como a diabetes são prejudiciais para o coração, rins, visão e nervos e afetam uma parte significativa da população a nível mundial [11]. Em 2021, 10,5% da população mundial com idades entre os 20 e 79 anos sofria desta condição [2]. Em Portugal no ano de 2019, a prevalência da diabetes era de 13,6%, e 28% exibiam uma condição de pré-diabetes [13]. Estas condições podem ser evitadas ou controladas através da implementação de intervenções farmacológicas, alterações no estilo de vida e hábitos alimentares e monitorizações de rotina, entre outros [2, 11, 12]. Ações de sensibilização como os rastreios são fundamentais na deteção precoce destas patologias, permitindo aos profissionais de saúde exercer uma intervenção proativa e recomendar à população a adoção de medidas preventivas. Estas estratégias permitem, assim, diminuir a incidência, a morbilidade e a mortalidade associadas a estas patologias [2].

Com o objetivo de sensibilizar os seus colaboradores para as DCVs, as empresas OLI e PRIO propuseram à FM realizar um rastreio dos seguintes parâmetros bioquímicos e fisiológicos: colesterol total, glicemia, pressão arterial e peso. A farmácia aceitou de bom grado o pedido, tendo eu sido convidada a integrar a equipa encarregada de realizar o rastreio.

### **Organização e implementação da atividade**

Relativamente à organização do rastreio, foram preparados com antecedência todos os equipamentos necessários, incluindo medidores de glicose, tensão arterial e diabetes, lancetas, tiras reativas, balança e material de suporte, como luvas, álcool, algodão, entre outros. Durante o meu estágio na FM foi-me explicado como avaliar os parâmetros bioquímicos e fisiológicos, assim como a realizar os procedimentos. Como tal, durante o rastreio efetuei as medições de forma independente, mas sob supervisão de um farmacêutico que se disponibilizou para me apoiar, em caso de necessidade.

Paralelamente à realização dos rastreios, que ocorreram em dias diferentes, durante a parte da manhã, desenvolvi ações de sensibilização com cada um dos colaboradores, para incentivar a adoção de estilos de vida adequados e prevenir, conseqüentemente, o aparecimento de fatores de risco. Mais especificamente, enfatizei a necessidade de adotar um estilo de vida que englobe uma dieta

saudável, pobre em sal, açúcar e álcool, aliada à prática de exercício físico frequente, moderação no consumo de tabaco e monitorização do peso corporal, visto que, vários estudos corroboram que as medidas não farmacológicas previamente mencionadas previnem estas patologias [14].

### **Resultados da Atividade**

Os valores medidos da PA revelaram-se os resultados mais alarmantes, uma vez que, uma parte significativa da população estudada, apresentava medições acima dos valores de referência. Na sua generalidade, constatou-se uma prevalência elevada de PA normal-alta entre os vários funcionários das empresas, para além dos indivíduos já previamente diagnosticados e com medicação para a hipertensão. Estes resultados geram alguma apreensão, uma vez que a PA normal-alta serve como um indicador precoce de uma condição de hipertensão, a qual está intimamente relacionada com o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular [15]. No que diz respeito ao colesterol, a maioria dos valores encontravam-se ligeiramente altos. Assim, recomendei aos participantes a adoção de um estilo de vida adequado e a monitorização frequente destes parâmetros. Os valores de glicemia, encontravam-se, na sua maioria, dentro da normalidade. Apenas 2 indivíduos eram diabéticos, estando a ser seguidos, medicados e com a patologia controlada.

A título ilustrativo de uma intervenção farmacêutica, refiro o caso específico de um participante que apresentou um resultado de glicemia perto dos 70 mg/ dL, após o almoço. Este resultado causou alguma preocupação, uma vez que indicava uma glicemia muito baixa. Procurando entender melhor a situação, questionei o indivíduo sobre a sua dieta e saúde, que me informou estar a seguir uma dieta restritiva, acompanhada por um nutricionista e a realizar terapia de reposição hormonal. Expliquei ao interveniente que o valor era considerado muito baixo, após uma refeição, e que podia estar relacionado com uma ingestão, provavelmente, inadequada de proteínas e hidratos de carbono, essenciais para as suas necessidades e do organismo. Adicionalmente, referi a importância de adotar uma dieta variada e equilibrada, que proporcione os nutrientes essenciais para prevenir casos de hipoglicemia. Além disso, aconselhei ao participante partilhar esta situação com o seu médico e nutricionista, para que pudessem tomar as medidas

necessárias para um possível ajuste da dieta acompanhado de monitorização da glicemia.

## **Conclusão**

Considero que esta experiência foi extremamente gratificante para o meu estágio curricular. Deu-me a oportunidade de aprimorar as minhas aptidões na medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos e de aperfeiçoar a minha comunicação e interação com a comunidade.

## **Atividade 2: Programa de acompanhamento de utente com Esclerose Múltipla**

### **Contextualização**

A Ezfy Lda. foi fundada em 2019 e, atualmente, já conta com mais de uma centena de farmácias nacionais aderentes. A FM, em parceria com a Farmácia Nova (FN) de Aveiro, participa ativamente no programa Ezfy, o qual visa promover diversas iniciativas voltadas para os utentes com doenças crónicas, com o objetivo de ajudar no diagnóstico das mesmas e acompanhar de perto os utentes, de forma a verificar a segurança e eficácia do tratamento farmacológico prescrito [16].

A Ezfy procura simplificar a vida dos doentes crónicos, através da implementação de aplicativos inteligentes, páginas eletrónicas, blogs, centros de atendimento telefónico, entre outros. Considerando que diversas doenças requerem acompanhamento em diferentes estadios da progressão da doença, desde o pré-diagnóstico até ao tratamento contínuo, a Ezfy colabora com vários profissionais de saúde de diferentes áreas, como farmacêuticos, fisioterapeutas, enfermeiros, psicólogos, nutricionistas, entre outros, para oferecer um acompanhamento personalizado a cada doente, com objetivo de reduzir o tempo entre o surgimento das primeiras manifestações clínicas até ao diagnóstico correto e o início do tratamento, o que se traduz em efeitos positivos, tanto em termos clínicos quanto na qualidade de vida do doente [17]. Através desta parceria entre a Ezfy e os profissionais envolvidos, pretende-se oferecer aos utentes a melhor assistência possível, garantindo a máxima eficácia do tratamento possível, em cada situação específica.

## **Implementação da Atividade**

A Ezfy entrou em contacto com a FN com o objetivo de implementar um programa de acompanhamento a um utente com uma forma avançada de Esclerose Múltipla (EM). A FN aceitou prontamente em participar na iniciativa e eu fui convidada a acompanhar uma farmacêutica neste programa. O programa de acompanhamento consistiu em realizar visitas ao domicílio do utente durante 5 dias, com o intuito de o ajudar na toma de um medicamento inovador designado Mayzent®, verificar eventuais reações adversas ao fármaco e garantir a adesão à terapêutica.

O Mayzent® é um fármaco composto por Siponimod, na forma de comprimidos, indicado no tratamento de adultos com uma forma avançada de EM, designada por Esclerose Múltipla Secundária Progressiva (EMSP). Este medicamento está autorizado em doentes que apresentem doença ativa, demonstrada pela ocorrência de surtos ou por evidências de inflamação, comprovadas por exames de ressonância magnética [18, 19]. Após a disponibilização do fármaco pelo Hospital à farmácia, eu e uma colega administramos o medicamento ao doente uma vez por dia, sempre pelas 13h. O plano de tratamento consistiu em:

- Dia 1 e dia 2: administração de uma dose diária de 0,25 mg de fármaco.
- Dia 3: administração de 0,5 mg de fármaco.
- Dia 4: administração de 0,75 mg de fármaco.
- Dia 5: administração de 1,25 mg de fármaco

Após a administração do fármaco, permanecemos na residência do utente durante uma a duas horas, monitorizando cuidadosamente possíveis reações adversas ao fármaco, com especial atenção a bradicardia e cefaleia.

## **Conclusão**

Esta iniciativa salientou a importância crucial do papel do farmacêutico na monitorização e no acompanhamento dos doentes. Este programa é extremamente benéfico tanto para os utentes como para o farmacêutico, uma vez que estabelece um contacto mais próximo, fortalecendo a confiança e o vínculo com o doente e, consequentemente, fortificando a credibilidade do farmacêutico como profissional de saúde. Contudo, por ser um programa oneroso, uma vez que exige o acompanhamento individualizado do utente por um farmacêutico durante o período de tratamento, para poder ser alargado a mais utentes é necessário garantir a

viabilidade económica para farmácia. Outro aspeto importante é o reconhecimento dos efeitos adversos decorrentes da medicação. O farmacêutico tem o papel de orientar o utente sobre como lidar com estas ocorrências e reportá-las ao médico, para que se faça uma reavaliação do tratamento. O farmacêutico tem, também, competências para avaliar a eficácia do tratamento e de fornecer orientações ao doente, visando assegurar a sua segurança e a adesão à terapêutica. A importância do papel deste profissional de saúde no acompanhamento destes utentes é inegável, pois garante que o doente recebe a devida orientação, de forma a obter o máximo proveito do tratamento e, simultaneamente, diminuir os riscos associados, contribuindo para o aumento da qualidade de vida dos doentes. Assim, a presença ativa do farmacêutico no acompanhamento destes utentes é indispensável ao longo da terapêutica.

### **Atividade 3: Dispensação de Paracetamol com Antigripais**

#### **Contextualização**

Durante o estágio, deparei-me algumas vezes com utentes que procuravam a farmácia para adquirirem antigripais como o Antigrippine® Trieffect, Cêgripe® e Panadol® Gripus, juntamente com Paracetamol. Em alguns casos, traziam receita médica para o Paracetamol e desejavam adicionar um antigripal, enquanto que, em outros casos decidiam comprar por iniciativa própria.

#### **Desenvolvimento/Intervenção**

De forma a obter informação adicional sobre a utilização dos fármacos, pedi aos utentes que me indicassem a forma como pretendiam tomar os medicamentos. Os utentes mencionaram que tencionavam tomá-los em conjunto. Contudo, reparei que todos estes antigripais são compostos por 500 mg de Paracetamol e a posologia recomendada é de 2 cápsulas de seis em seis horas para o Panadol® Gripus e 2 comprimidos de oito em oito horas para o Antigrippine® Trieffect e o Cêgripe®. Desta forma, a toma conjunta dos antigripais com o Paracetamol levaria a um risco de uma sobredosagem que poderia ser potencialmente prejudicial para a sua saúde, pelo que avisei os utentes. Os utentes mostraram-se recetivos à advertência tendo inclusive, manifestado o seu apreço pelo cuidado.

## **Conclusão**

Nas interações acima descritas, confirmei como é essencial o conhecimento do profissional de saúde sobre a composição dos medicamentos durante o ato da dispensa, e como é extremamente relevante o papel do farmacêutico no incentivo e alerta aos utentes sobre o uso correto da medicação. Adicionalmente, esta atividade pôs em evidência a relevância de questionar os doentes sobre o modo de utilização da medicação, uma vez que o farmacêutico tem uma relação de proximidade com o utente, desempenhando um papel essencial no bem-estar e na saúde dos mesmos.

## **Atividade 4: Aconselhamento do Suplemento Alimentar à base de Arroz Vermelho**

### **Contextualização**

Uma utente do sexo feminino com, aproximadamente, 40 anos de idade, procurou a FM para realizar a medição do colesterol total, uma vez que já não controlava este parâmetro há algum tempo e tinha histórico de colesterol alto.

### **Desenvolvimento/Intervenção**

Procedi ao teste, autonomamente, no gabinete de atendimento personalizado, seguindo as orientações que me foram previamente fornecidas.

No teste efetuado foi obtido um resultado de 240 mg/dl, pelo que expliquei à utente que o valor do colesterol se encontrava elevado. De seguida, destaquei a importância das medidas não farmacológicas, como a realização de exercício físico e a adoção de uma alimentação saudável e equilibrada. Adicionalmente, recomendei a adoção de uma dieta com baixo teor de gorduras, evitando as carnes vermelhas, os enchidos, laticínios gordurosos como a manteiga e produtos processados, mas rica em legumes, peixes, frutas, fibras e, preferencialmente, com carnes de aves. A utente mencionou que a sua alimentação era, na sua maioria, uma alimentação variada e equilibrada, o que me levou a concluir que não estava a ser suficiente para o controlo dos valores de colesterol. Quando questionada sobre a possibilidade de ser acompanhada por um médico para avaliar a necessidade de tratamento farmacológico, mencionou que não queria iniciar a toma de medicação e que preferia medidas naturais. Desta forma, como complemento

às medidas não farmacológicas, sugeri à utente a toma de 1 comprimido à refeição, uma vez por dia, do Suplemento Alimentar BioAtivo® Arroz Vermelho 2,5 mg. Senti-me confiante ao recomendar este Suplemento à utente, pois já conhecia a eficácia e segurança da Levedura de Arroz Vermelho na diminuição dos valores de colesterol, graças à realização de uma monografia sobre este composto na Unidade Curricular Alimentação Humana I.

Este Suplemento Alimentar contém Levedura de Arroz Vermelho e Monacolina K, sendo a Levedura de Arroz Vermelho obtida através da fermentação do arroz com a levedura *Monascus purpureus*, originando metabolitos bioativos, nomeadamente a Monocolina K, cuja estrutura química é idêntica à da Lovastatina. A Monacolina K inibe a enzima HMG-CoA redutase (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A redutase) e, conseqüentemente, reduz a biossíntese de colesterol [20]. No fim do atendimento, sugeri à utente que realizasse novamente uma medição do Colesterol Total, passados, pelo menos, três meses após iniciar a toma do Arroz Vermelho, para verificar se ocorreu uma diminuição do colesterol e para decidir se a continuação com o suplemento era adequada.

## **Conclusão**

Esta experiência fez-me perceber que o farmacêutico, como profissional de saúde, tem o dever de permanecer sempre atualizado acerca dos MPS, a fim de poder aconselhar terapêuticas alternativas e assegurar a qualidade dos serviços e do aconselhamento fornecido.

## **Atividade 5: Aconselhamento farmacêutico em situações de desconforto vaginal**

### **Contextualização**

Uma utente do sexo feminino dirigiu-se à FM com o intuito de comprar um medicamento para a vaginose bacteriana.

### **Intervenção/Desenvolvimento**

Procurei compreender o motivo que levava a utente a suspeitar de estar com vaginose bacteriana e, seguindo uma abordagem cautelosa, realizei várias

perguntas. Questionei a doente sobre o aspeto e odor do corrimento, bem como a presença de ardor, inflamação ou comichão. A utente descreveu que o corrimento era espesso, esbranquiçado e sem odor, além de sentir comichão tanto interna como externamente e apresentar algum ardor e vermelhidão ao redor da vagina.

Como já tinha participado numa ação de formação sobre Vulvovaginites e Infecções Vaginais, e após avaliar cuidadosamente os sintomas apresentados pela utente, estava confiante de que estava perante uma situação de candidíase e não vaginose bacteriana. Contudo, para confirmar o meu diagnóstico, procurei a opinião de um membro da equipa. Expliquei à utente que os sintomas descritos eram compatíveis com candidíase e não vaginose bacteriana, uma vez que esta última raramente provoca irritação e o corrimento é, geralmente, aguado e acinzentado com odor desagradável, várias vezes descrito como “peixe podre”. Assim, recomendei à doente o uso do produto Gino-Canesten® para o tratamento da Candidíase. A utente mostrou-se recetiva ao aconselhamento, pelo que aceitou experimentar o Gino-Canesten® Creme.

No final do atendimento, expliquei à utente o modo de utilização do creme e perguntei se tinha mais alguma dúvida, ao que me questionou se a candidíase era uma doença sexualmente transmissível. Esclareci ainda que se tratava de uma infeção fúngica vaginal e que seria preferível evitar ter relações sexuais até a infeção passar, uma vez que pode ser transmitida entre parceiros sexuais. Além disso, alertei para o facto do Clotrimazol, presente no creme, ter a capacidade de danificar o látex dos preservativos e diafragmas, pelo que, pode afetar a eficácia destes métodos anticoncepcionais.

## **Conclusão**

Nesta atividade pude constatar que, no ato da dispensa, é fundamental o farmacêutico possuir um amplo conhecimento sobre a indicação terapêutica dos medicamentos, bem como estar familiarizado com os sintomas de cada patologia.

## Parte 2. Projetos desenvolvidos no âmbito do Estágio Curricular

### Projeto 1: Semaglutido – Uma Solução Promissora no Tratamento da Obesidade?

#### 4. Enquadramento Prático

##### 4.1 Escolha do Tema de Desenvolvimento

Na atualidade, quando as redes sociais têm cada vez mais um papel predominante na vida das pessoas, surge um fenómeno complexo e intrigante, com implicações significativas no âmbito da saúde. Um medicamento aprovado, em Portugal, para o tratamento da Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) está a ser alvo de um interesse sem igual.

O Semaglutido, comercializado sob a designação Ozempic®, tem sido publicitado, em divulgação viral nas redes sociais, como uma solução milagrosa, rápida e eficaz para o emagrecimento. No entanto, este fenómeno de popularidade e publicidade tem dado origem a uma variedade de problemas complexos. O uso *off-label* do fármaco, ou seja, para um fim diferente da sua indicação original, desencadeou uma procura crescente nas farmácias e as consequências têm sido desconcertantes, uma vez que provocou a rutura de *stock* em vários países europeus, incluindo Portugal, o que afeta diretamente os diabéticos que dependem deste fármaco para controlar o seu problema de saúde. Adicionalmente, esta procura crescente pelo Semaglutido deu origem a um impacto marcante nos gastos do Sistema Nacional de Saúde (SNS), já tendo custado ao Estado 26 milhões de euros [21].

A prescrição de fármacos para um fim diferente da sua indicação original dá origem a um dilema médico e ético, obrigando a uma ponderação cautelosa. Um fenómeno deste tipo tem, também, um impacto importante na atividade do farmacêutico. O farmacêutico atua não como um mero dispensador de medicamentos, mas essencialmente, como um educador de saúde, fornecendo a orientação adequada ao doente e promovendo o uso racional, seguro e eficaz dos medicamentos. Tem, também, um papel proativo em caso de rutura do *stock*,

procurando encontrar alternativas viáveis e colaborar com os médicos, de modo a minimizar as consequências causadas. Assim, o farmacêutico tem um papel relevante, de significativo valor societal, ao assegurar que os doentes continuam a ter acesso ao tratamento necessário.

O aumento da procura por este fármaco demonstra bem a forma como a divulgação da informação nesta era digital atual afeta a saúde pública e ressalta as responsabilidades dos profissionais de saúde.

## **4.2 Objetivo do Tema de Desenvolvimento e Método de Intervenção**

Devido às preocupações geradas pelo uso *off-label* do Semaglutido e com o intuito de avaliar o seu potencial como uma solução inovadora para o tratamento da obesidade em indivíduos sem DMT2, decidi realizar uma pesquisa científica. Esta opção revelou-se uma excelente oportunidade para aprofundar a minha compreensão sobre este medicamento. A pesquisa efetuada aborda as questões consideradas mais prementes, nomeadamente o mecanismo de ação da substância, a avaliação da sua eficácia na perda de peso dos pacientes, e o seu impacto na qualidade de vida dos doentes.

## **4.3 A epidemia global da obesidade e o seu impacto na saúde pública**

A obesidade é uma doença que representa, atualmente, um desafio global para a saúde pública, estando intrinsecamente associada a uma série de condições de saúde como DMT2, resistência à insulina, hipertensão, problemas osteoarticulares e DCVs, bem como à redução da expectativa de vida. A obesidade é uma doença crónica de origem multifatorial, principalmente devido a fatores genéticos, metabólicos, socioculturais, comportamentais e ambientais, caracterizada por adiposidade excessiva [22, 23]. A intervenção no estilo de vida, através de dieta e prática de exercício físico, é a base do controlo do peso. Contudo, é difícil manter esta perda de peso a longo prazo. Em adultos com um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> com condições médicas concomitantes, as *Guidelines* recomendam o uso de

terapia farmacológica complementar. Contudo, ainda existem limitações relativamente aos fármacos disponíveis, devido à sua eficácia moderada, preocupações com a segurança e custos envolvidos [24].

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade afeta, globalmente, uma quantidade considerável de indivíduos, ultrapassando mil milhões de pessoas. Esta estatística abrange, aproximadamente, 650 milhões de adultos, 340 milhões de adolescentes e 39 milhões de crianças, e continua a aumentar de forma alarmante. Estima-se que até ao ano de 2025, aproximadamente 167 milhões de indivíduos enfrentarão questões de saúde associadas ao excesso de peso e obesidade [25]. Adicionalmente, alguns estudos indicam que a probabilidade de uma pessoa com obesidade desenvolver DMT2 é, aproximadamente, 40 vezes superior à de um indivíduo que mantém um peso dentro dos parâmetros normais [26].

## 5 Enquadramento Teórico

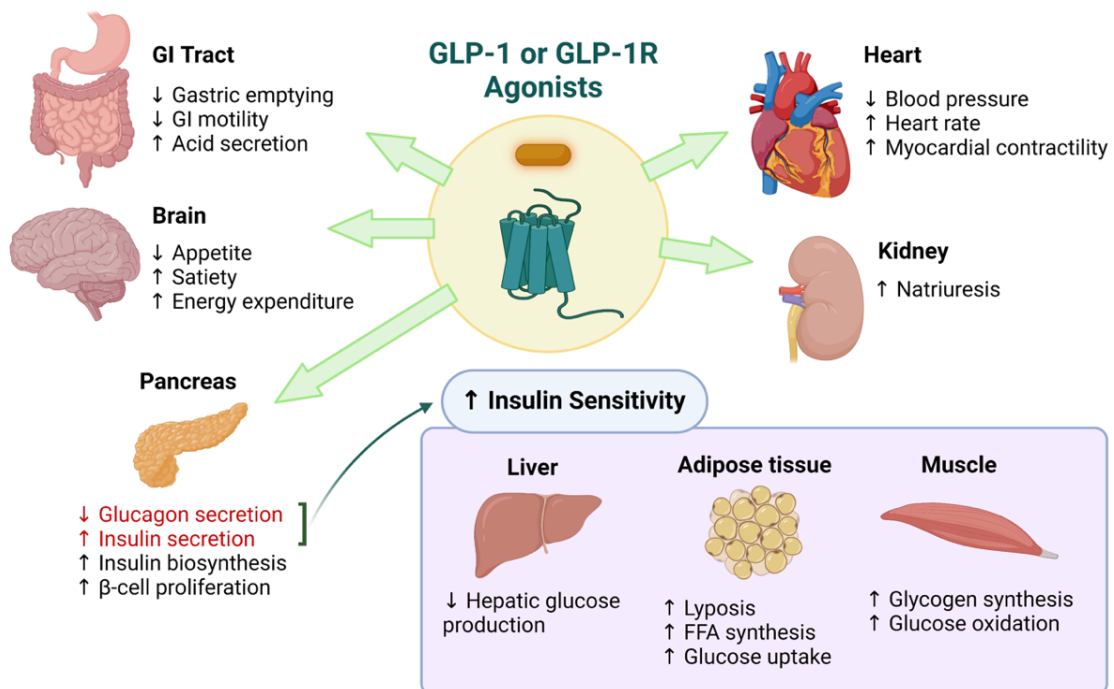
### 5.1 Introdução

O peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) é uma hormona produzida pelas células L-enteroendócrinas, localizadas entre os enterócitos da mucosa do íleo e o cólon ascendente e é secretada em resposta à presença de alimentos no lúmen intestinal. Diferentes processos conduzem à eliminação do GLP-1: (i) *clearance* hepática, (ii) *clearance* renal e (iii) degradação pela dipeptil-peptidase 4 (DPP4) [27].

O GLP-1 é uma incretina, ou seja, é um péptido essencial na regulação dos níveis de glicose, apetite, motilidade intestinal, metabolismo lipídico, peso corporal, entre outros. Esta incretina aumenta a secreção de insulina e inibe a libertação de glucagon de forma dependente da glucose. Os agonistas do GLP-1 apresentam homologias de 50% a 97% com o GLP-1 humano, ligam-se de forma seletiva e ativam o recetor de GLP-1. Muitos dos efeitos biológicos do GLP-1 resultam da sua ligação ao recetor GLP-1 (GLP-1R), encontrado em vários tecidos e órgãos, como nos vasos sanguíneos, rins, trato gastrointestinal, pulmões, mamas, coração, pâncreas e SNC [27, 28].

## 5.2 O Papel do GLP-1

O GLP-1 desempenha várias funções fisiológicas em diferentes tecidos e órgãos do corpo humano. Promove a secreção de insulina nas células  $\beta$ -pancreáticas face a um aumento dos níveis de glicose e inibe, simultaneamente, a secreção de glucagon pelas células  $\alpha$ -pancreáticas, contribuindo, assim, para a homeostase no controlo glicémico [28, 29]. O seu efeito na regulação do apetite pode ser explicado pela sua ação a nível gastrointestinal, por atrasar o esvaziamento gástrico, ou a nível do SNC, por promover a saciedade [30, 31]. A nível hepático, o GLP-1 diminui a gliconeogénese e aumenta a neuroprotecção [32]. Em relação ao Sistema Cardiovascular, os agonistas do recetor GLP-1 (GLP-1 RAs) reduzem a pressão arterial, aumentam a frequência cardíaca e apresentam efeitos protetores no miocárdio e efeitos anti-ateroscleróticos. Abrandam o desenvolvimento da aterosclerose, evitando a progressão de placas nas artérias e diminuindo a inflamação nas placas. Adicionalmente, apresentam benefícios no perfil lipídico, uma vez que reduzem o colesterol total, colesterol-LDL e triglicéridos [27, 31]. Na **figura 1**, estão representadas esquematicamente as funções fisiológicas do GLP-1, aqui descritas.



**Figura 1** – Funções Fisiológicas do GLP-1. Adaptado de [40]

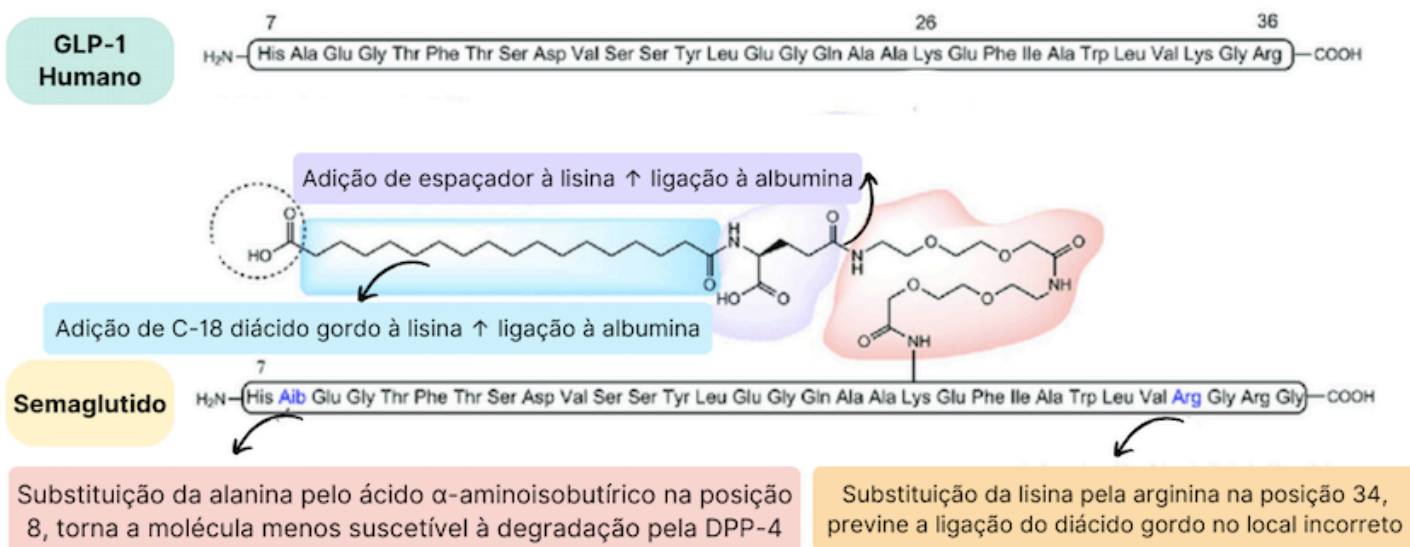
### 5.3 Estrutura Química e Farmacocinética do Semaglutido

O Semaglutido é um análogo do GLP-1, hormona composta por 31 aminoácidos, produzido em células *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de ADN recombinante. Está aprovado no tratamento da DMT2 em adultos cuja doença está insuficientemente controlada, como adjuvante à prática de exercício físico e dieta, em monoterapia, quando a metformina é considerada inapropriada [29].

Devido à degradação proteolítica pelas enzimas DPP-4 e endopeptidase neutra e à rápida *clearance* renal, o GLP-1 tem um curto tempo de semivida de 1 a 2 minutos [27, 31].

O Semaglutido possui uma estrutura semelhante à do Liraglutido, o único GLP-1RA aprovado em Portugal para o tratamento da DMT2 e da obesidade. O Liraglutido é um dos GLP-1 RAs de primeira geração que apresenta menor suscetibilidade à degradação enzimática, devido à acilação e ligação à albumina, apresentando assim um maior tempo de semivida. Como a albumina apresenta um tempo de semivida de semanas, a ligação do GLP-1 RAs à albumina, pode aumentar significativamente a semivida do agonista. Contudo, ao aumentar a afinidade da ligação à albumina, a fração ativa livre pode diminuir drasticamente, reduzindo a potência *in vivo*, sendo precisa uma dose mais elevada para obter eficácia [31].

Assim, a dificuldade observada no desenvolvimento do Semaglutido prendeu-se com a necessidade de ser eficaz numa dose e frequência de administração aceitáveis, bem como estar ligado de forma reversível à albumina, com uma afinidade forte o suficiente para prolongar o seu tempo de semivida [31]. Com 94% de homologia estrutural com o GLP-1 humano nativo, o Semaglutido detém três modificações na estrutura química que se revelam essenciais, demonstradas na **figura 2**: (i) substituição da alanina pelo ácido  $\alpha$ -aminoisobutírico na posição 8, tornando a molécula menos suscetível à degradação pela DPP-4, (ii) adição de uma cadeia de diácido gordo com 18 carbonos à lisina e um espaçador, na posição 26, o que confere uma ligação forte e específica à albumina e (iii) substituição da lisina pela arginina na posição 34, prevenindo a ligação do diácido gordo no local incorreto. Estas características permitiram, assim, aumentar o tempo de semivida do Semaglutido em, aproximadamente, 183h, possibilitando a administração de uma vez por semana [31, 33].



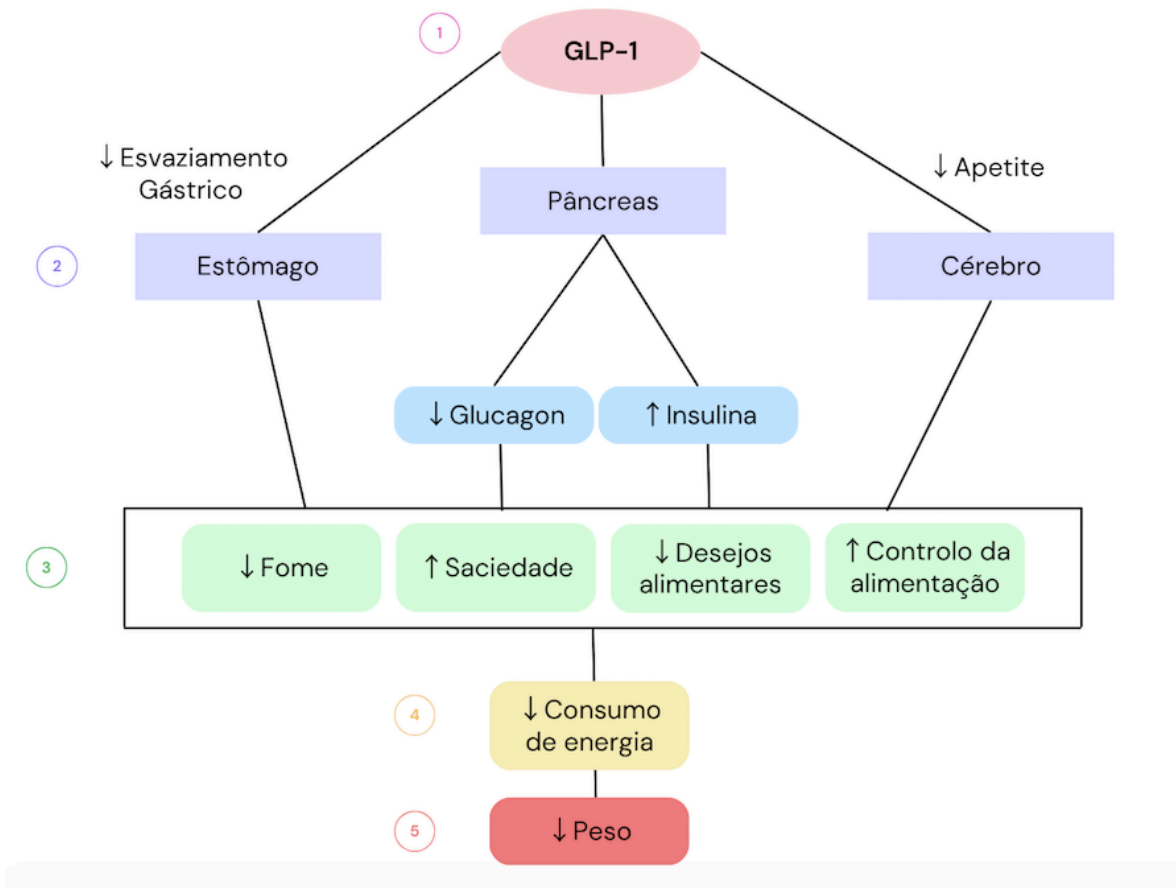
**Figura 2** - Estrutura do Semaglutido e GLP-1 Humano. Adaptado de [39]

## 5.4 Mecanismos de Perda de Peso Induzido Pelo Semaglutido

Os efeitos sobre o apetite e a glucose são mediados pelos recetores do GLP-1 no pâncreas e no cérebro. Relativamente à glucose, este fármaco diminui os níveis de glucose plasmática em jejum e pós-prandial por meio do aumento da secreção de insulina pelas células β-pancreáticas e pela diminuição da síntese de glucagon pelas células α-pancreáticas, ambas de maneira dependente da glucose [29, 30 31]. Adicionalmente, retarda o esvaziamento gástrico após as refeições. Esta incretina inibe a secreção e a motilidade gastrointestinal, o que retarda a absorção e a digestão dos nutrientes, resultando numa diminuição da ingestão de calorias [27]. Em situações de hipoglicemia, o medicamento reduz a produção de insulina, sem afetar a produção de glucagon [29].

Ao nível cerebral, os GLP-1 RAs estimulam os núcleos responsáveis pela sensação de saciedade, tanto diretamente, ao atravessar a barreira hematoencefálica, como indiretamente, através da estimulação dos circuitos neurais envolvidos na sensação de saciedade, diminuindo o apetite [30]. Assim, o Semaglutido favorece a perda de peso, uma vez que promove a saciedade, causando uma supressão do apetite e diminuindo a ingestão de calorias [29, 30, 31]. Adicionalmente, influencia as preferências alimentares, reduzindo o interesse

por refeições com alto teor de gordura e promovendo um maior controlo sobre a alimentação e o tamanho da porção da refeição [29, 31]. Apresento, na **figura 3**, um esquema do mecanismo de ação do Semaglutido na perda de peso.



**Figura 3** – Mecanismo de ação do Semaglutido na perda de peso. Adaptado de [27, 29, 30, 31]

## 5.5 Semaglutido e a sua eficácia na perda de peso

Num estudo recente, duplo-cego e randomizado de Wilding *et al* (2021), um total de 1306 participantes foram aleatoriamente selecionados para receber, uma vez por semana, 2,4 mg de Semaglutido por via subcutânea, conjuntamente com intervenções no estilo de vida, durante um período de 68 semanas. Um total de 655 participantes receberam placebo correspondente. Para o estudo foram selecionados adultos com idade  $\geq 18$  anos que apresentavam um IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> ou  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> com uma ou mais patologia associada ao peso, como apneia obstrutiva do sono, hipertensão, doença cardiovascular ou dislipidemia. Foram

estabelecidos critérios de exclusão como tratamento cirúrgico prévio para obesidade, DMT2, utilização de medicamentos para o tratamento da obesidade nos 90 dias anteriores à inscrição, histórico de pancreatite crônica e ocorrência de pancreatite aguda nos 180 dias anteriores à inscrição [24].

O estudo, o qual envolveu exclusivamente participantes sem DMT2, mostrou que, entre os adultos com excesso de peso ou obesidade, o Semaglutido aplicado uma vez por semana, mais a intervenção no estilo de vida, foi associado a uma perda de peso média substancial, sustentada e clinicamente relevante de 14,9%, com 86% dos participantes a atingirem pelo menos 5% de perda de peso, o que é importante, uma vez que as *Guidelines* recomendam perdas de peso entre 5-10% para melhorar a função metabólica. Comparando com a performance do Liraglutido no ensaio SCALE (Satiety and Clinical Adiposity — Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic Individuals Obesity and Prediabetes), o Semaglutido mostrou alcançar, em média, uma maior perda de peso. No ensaio SCALE, a administração de 3,0 mg/dia, em combinação com intervenção no estilo de vida, durante 56 semanas, resultou numa perda de peso média de 4,5% [24].

Saliente-se que a perda de peso com o Semaglutido foi acompanhada por diminuições na circunferência da cintura, na pressão arterial, nos níveis de hemoglobina glicada e nos níveis de lípidos, na proteína C-reativa, um indicador de inflamação, em relação à linha de base, e um maior número de participantes com normoglicemia [24]. A perda de peso é recomendada em pessoas com complicações associadas ao excesso de peso e à obesidade, nomeadamente, pré-diabetes, hipertensão e apneia obstrutiva do sono. Assim, um tratamento eficaz na perda de peso tem o potencial de melhorar significativamente a qualidade de vida dos cidadãos.

Um outro resultado interessante do estudo prendeu-se com a elevada adesão ao tratamento por parte dos participantes. Atualmente, os medicamentos antiobesidade aprovados requerem uma administração de uma, duas ou três vezes por dia, e um regime de uma vez por semana parece ser muito eficaz na adesão ao tratamento. Além do mais, foi relatada, em estudos com fármacos antiobesidade aprovados, uma perda de peso de 4,0% a 10,9%, o que é significativamente mais baixo do que os 14,9% indicados para o Semaglutido [24].

Em síntese, este estudo demonstrou que a administração semanal de Semaglutido aliada à dieta e prática de exercício físico, em adultos com obesidade,

ou excesso de peso com uma ou mais condições relacionadas ao peso, e sem DMT2, apresentaram, relativamente ao início do estudo, uma perda de peso média significativa de 14,9%.

## **5.6 Comparação do Semaglutido com outros agonistas do recetor GLP-1**

Os efeitos benéficos do GLP-1 são inegáveis. Contudo, o seu curto tempo de semivida devido à degradação pela DPP-4 limita a sua aplicação terapêutica. A duração de ação dos GLP-1 RAs está diretamente ligada à frequência de administração, ou seja, quanto maior o seu tempo de semivida, menor a frequência de administração e menores as variações das concentrações plasmáticas destes peptídeos, permitindo a ativação contínua dos recetores do GLP-1. Como tal, foi necessário o desenvolvimento de análogos do GLP-1 resistentes à DPP-4 para evitar a sua degradação e, conseqüentemente, prolongar a sua duração no corpo humano [28, 31]. Os GLP-1 RAs foram divididos em dois grupos, com base no seu comportamento farmacocinético: GLP-1 RAs de curta duração ou de longa duração, também conhecidos como de ação prolongada [28, 31]. Os primeiros caracterizam-se pela capacidade de atrasar o esvaziamento gástrico, ao passo que, os segundos, caracterizam-se por apresentarem um impacto diminuído no esvaziamento gástrico e um efeito redutor da glucose no sangue [31].

Os GLP-1 RAs comercializados variam quanto à dose, frequência de administração e duração de ação, mas apresentam todas a mesma forma de administração, a via subcutânea [30]. O Lixisenatido, um GLP-1 RAs, apresenta uma curta duração de ação, pelo que as concentrações plasmáticas variam muito com o decorrer do dia, o que leva à ativação intermitente dos GLP-1R. Relativamente aos de longa duração de ação, diferentes alterações possibilitaram atingir esta ação prolongada: (i) o Albiglutido resulta da fusão do GLP-1 modificado à albumina e (ii) o Dulaglutido a fragmentos Fc da imunoglobulina G, que são moléculas de transporte volumosas que possibilitam a administração semanal, (iii) o Exenatido, com formulação semanal, incorpora termomoléculas em microesferas injetáveis. O Liraglutido, outro análogo de longa duração, por sua vez, apresenta uma abordagem distinta, uma vez que se liga reversivelmente à albumina por meio

de uma ligação a uma cadeia lateral de ácidos gordos, resultando numa exposição contínua dos recetores do GLP-1 à molécula, possibilitando uma administração diária [28].

O Liraglutido apresenta um tempo de semivida de 11 a 15 horas, tornando-o adequado para uma administração diária. O Albiglutido e Dulaglutido têm um tempo de semivida de 5 dias, ao passo que o Exenatido tem um tempo de semivida de 2 semanas. A adesão à terapêutica é influenciada pela frequência de administração, sendo que a adesão é maior com uma administração semanal. Estes GLP-1 RAs demonstraram ser menos eficazes do que o Liraglutido no que toca à perda de peso, pelo que houve a necessidade de desenvolver outro GLP-1 RA de administração semanal, o Semaglutido, com um tempo de semivida de 183h [30, 31]. Assim, a administração semanal do Semaglutido aumenta a adesão dos utentes à terapêutica e melhora a qualidade de vida [33].

Em adição a estas diferenças nas propriedades farmacocinéticas, os GLP-1 RAs também exibem diferenças consideráveis relativamente à estrutura e ao tamanho. Quanto à estrutura, o Liraglutido, Albiglutido e Dulaglutido demonstram uma alta homologia com o GLP-1 humano [27, 28, 30]. O Liraglutido apresenta, mais concretamente, uma homologia de 97% com o GLP-1 nativo [27]. Por outro lado, o Exenatido e Lixisenatido são derivados sintéticos da exendina-4, uma substância presente na saliva do lagarto monstro de Gila (*Heloderma suspectum*), apresentando uma homologia de 50% com o GLP-1 humano [27, 28]. Esta discrepância na homologia, no caso dos análogos da exendina-4, traduz-se numa maior tendência para formar anticorpos, contudo, o impacto dos anticorpos ainda não é totalmente compreendido [28]. No que diz respeito à dimensão, esta afeta a capacidade dos compostos de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE) e alcançar os centros hipotalâmicos que regulam o apetite. Moléculas com maior peso molecular, como é o caso do Albiglutido e do Dulaglutido, têm dificuldade em ultrapassar a BHE e são, conseqüentemente, menos eficazes na estimulação do centro de saciedade, resultando numa menor perda de peso, quando comparados aos análogos de menor peso molecular, como o Semaglutido. Adicionalmente, o Exenatido está associado a reações no local de injeção [28, 30]. Assim, para além do seu maior tempo de semivida, também o seu menor peso molecular torna o Semaglutido um promissor análogo do GLP-1 para a perda de peso.

## **5.7 Efeitos adversos do Semaglutido**

Os distúrbios gastrointestinais são as reações adversas mais frequentemente reportadas nesta classe de fármacos, sendo os mais comuns vômitos, prisão de ventre, náuseas e diarreia. Contudo, a maioria destes efeitos gastrointestinais são de curta duração, sem gravidade e facilmente resolvidos sem necessidade de suspender o tratamento. Também foram relatados distúrbios relacionados com a vesícula biliar, principalmente colelitíase. Contudo, a ocorrência de reações adversas, particularmente gastrointestinais, foi menos frequente com o Semaglutido do que com outros GLP-1 RAs como o Liraglutido [24, 30, 31].

## **5.8 Avaliação Económica**

O Semaglutido é comparticipado pelo Estado, ao abrigo do escalão A (90%), para doentes com DMT2, resultando numa redução do PVP de 120,58€ para 12,06€ [34, 35].

O medicamento conhecido como Saxenda®, cujo princípio ativo é o Liraglutido está aprovado como complemento de uma dieta saudável e de um aumento da atividade física para o controlo do peso, contudo, não é elegível para comparticipação pelo SNS [36]. Em Portugal, este fármaco encontra-se à venda por 152,86€ [37].

Tendo em conta a maior eficácia na perda de peso do Semaglutido, comparativamente com o Liraglutido, a falta de comparticipação do Saxenda e a necessidade de administração diária do Liraglutido, face à administração semanal do Semaglutido, este último mostra-se mais atrativo do ponto de vista económico. Assim, à escala do doente, parece ser essencial considerar a disponibilização do Semaglutido para o tratamento da obesidade.

Numa análise mais global e economicista, indicam-se aqui alguns dados fornecidos pela Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa (FMUL), para o ano de 2021. De acordo com a FMUL, o tratamento da obesidade na população Portuguesa representa para o Estado uma despesa de, aproximadamente, 13 milhões de euros/ano. No entanto, se for considerado o impacto da obesidade noutras doenças como diabetes, hipertensão, doenças cardiovasculares, entre outras, o custo sobe para 1,2 mil milhões de euros [38]. Será, assim, importante

efetuar uma avaliação de curto-médio prazo, de forma a perceber se o aumento da despesa com o tratamento da obesidade, nomeadamente utilizando o Ozempic®, refletirá uma diminuição na despesa do Estado com doenças relacionadas com a obesidade. Para além do aumento do bem-estar dos cidadãos, é necessário perceber se este “fenómeno” do Semaglutido tem o potencial de contribuir para a sustentabilidade económica do SNS.

## **5.9 Conclusão**

A procura crescente pelo Semaglutido como um tratamento eficaz para a perda de peso, apesar da sua indicação original como antidiabético, indica a necessidade de opções inovadoras e eficazes para o combate à obesidade, além dos tratamentos farmacológicos já aprovados.

O Semaglutido requer apenas uma administração semanal, o que confere maior comodidade comparativamente ao Liraglutido, cuja administração se realiza diariamente. Além disso, o Semaglutido é, também, mais vantajoso do ponto de vista económico.

Cada vez mais evidência científica sustenta que o Semaglutido é mais eficaz tanto no controlo glicémico como na perda de peso, em comparação com o Liraglutido e com outros análogos do GLP-1. Adicionalmente, o Semaglutido apresenta um melhor perfil de segurança, uma vez que exhibe uma menor ocorrência de reações adversas, principalmente gastrointestinais.

Com base nestas evidências, é possível afirmar que o Semaglutido representa, potencialmente, uma solução terapêutica inovadora e eficaz que poderá contribuir para aumentar a qualidade de vida dos doentes com obesidade. Contudo, este tratamento deve ser considerado um complemento a alterações no estilo de vida. Do ponto de vista económico, alguns dados sugerem que a utilização do Semaglutido no tratamento da obesidade poderá contribuir para a sustentabilidade económica do SNS ao diminuir a incidência de condições como hipertensão, doenças cardiovasculares ou DMT2. Perante o anteriormente discutido, considero que seria pertinente que as entidades competentes ponderassem efetuar uma análise custo-benefício da disponibilização do Semaglutido como uma opção farmacológica para o tratamento da obesidade.

## **Projeto 2: Esclerose Múltipla**

### **6. Enquadramento Prático: Escolha do Tema de Desenvolvimento e Objetivo**

A escolha do tema de Esclerose Múltipla (EM) foi influenciada significativamente pelo meu contato direto com utentes que vivem com esta doença. Durante este período de interação, foram-me colocadas várias questões acerca desta patologia, pelo que se tornou evidente para mim que era fundamental adquirir um maior conhecimento da EM, não apenas para poder assegurar um tratamento eficaz, mas também para fornecer o apoio de qualidade a que os utentes têm direito. Esta experiência prática fomentou em mim um forte sentimento de empatia para com aqueles que têm que conviver com esta doença complexa, e serviu como um incentivo para aprofundar a minha compreensão sobre a EM e a sua etiologia, fisiopatologia, sintomatologia e tratamentos farmacológicos, com uma ênfase especial na terapia modificadora da doença.

### **7. Enquadramento Teórico**

#### **7.1 O que é a Esclerose Múltipla?**

A EM é uma doença autoimune, crónica, degenerativa e inflamatória do SNC. É uma condição desmielinizante que afeta tanto os oligodendrócitos, responsáveis pela produção de mielina, como a própria mielina [41]. O sistema imunitário não é capaz de distinguir as células do próprio organismo de células estranhas, resultando na destruição de tecidos, sendo o principal alvo a mielina [42].

A mielina, uma camada de gordura que envolve e protege os axónios neuronais, é responsável pela transmissão de impulsos nervosos por todo o SNC. Assim, quando a mielina é afetada, ocorre uma interferência na condução da informação provocando, conseqüentemente, o aparecimento de sintomas clínicos. Concretamente, estes impulsos são, normalmente, transmitidos rapidamente e de forma eficaz, o que possibilita a realização de movimentos com coordenação e rapidez, pelo que, quando este processo é alterado, os movimentos tornam-se mais difíceis, desajeitados e desafiantes [41]. Quando a inflamação cessa, pode ocorrer

a substituição da mielina possibilitando, conseqüentemente, o restauro da função neurológica, como se observa nos surtos temporários [42]. Porém, se a desmielinização durar por um período prolongado de tempo e for mais severa, resulta na destruição axonal, sem que haja capacidade para restaurar a camada de mielina [41, 42].

Esta patologia incapacitante provoca uma panóplia de sintomas debilitantes e a sua capacidade de impactar, consideravelmente, a qualidade de vida dos doentes e a sua natureza imprevisível característica, tornam-na um desafio complexo, tanto a nível pessoal como clínico.

Resumidamente, a EM é caracterizada por processos de desmielinização, degeneração axonal e inflamação, resultando na neurodegeneração.

## **7.2 Prevalência da Esclerose Múltipla**

Estima-se que cerca de 2,8 milhões de indivíduos, globalmente, são portadores desta doença [43]. Em Portugal, esta condição afeta cerca de 8000 pessoas [41, 42].

A EM é mais frequentemente diagnosticada em jovens adultos, mais concretamente, entre as idades de 20 a 40 anos e é mais prevalente no sexo feminino, exceto no tipo Primária Progressiva, em que a incidência é semelhante nos 2 sexos [42].

A nível geográfico, a incidência da EM é (i) alta, com mais de 30 casos por 100.000 habitantes na maior parte da Europa, norte dos EUA, Rússia, Sudeste da Austrália, Canadá e Nova Zelândia, (ii) moderada, apresentando entre 5 a 30 casos por 100.000 habitantes na maior parte da Austrália, sul dos EUA e do Mediterrâneo, África do Sul, Ucrânia, Sibéria, e partes da América Latina e (iii) baixa, com menos de 5 casos por 100.000 habitantes em grande parte do continente africano e asiático, bem como na zona norte da América do Sul [42].

### 7.3 Etiologia

Ainda não é clara a causa exata da EM, contudo, pensa-se que a doença é desencadeada por uma interação de múltiplos fatores, nomeadamente fatores imunológicos, ambientais, de estilo de vida e genéticos [44, 45, 46].

Uma resposta imunológica anormal, envolvendo diversos tipos de células, desencadeia inflamação e danos no SNC. Dois tipos de células particularmente relevantes são as células T e B. Na EM as células T atingem o SNC através da corrente sanguínea, após serem ativadas no sistema linfático e, uma vez dentro do SNC, libertam substâncias que induzem danos e inflamação. Consequentemente, ocorrem lesões na mielina, células produtoras de mielina e fibras nervosas. Adicionalmente, as células T ativam células B e chamam mais células do sistema imune para participar no ataque imunológico [44]. Uma subcategoria das células T, designadas células T reguladoras, diminuem ou cessam a inflamação. No entanto, na EM estas células não realizam a sua função adequadamente, pelo que não há redução da inflamação de forma eficaz. As células B, por sua vez, são capazes de produzir anticorpos e estimular proteínas, que provocam danos no SNC [44].

A deficiência em vitamina D no organismo foi reconhecida como um fator de risco para o aparecimento de EM [44, 46]. Indivíduos com maior exposição solar e com níveis mais elevados de vitamina D têm menor probabilidade de desenvolver a doença, de contrair uma forma mais grave de EM e, consequentemente, sofrem menos recaídas [45]. A vitamina D desempenha, potencialmente, um papel na regulação do sistema imunológico e pode proteger contra doenças autoimunes, nomeadamente a EM [44, 45, 46]. Este fator de risco parece ser concordante com a distribuição geográfica da incidência da doença, com alguns países mais frios e com menos horas de luz solar a apresentarem incidências mais elevadas. Outro fator de risco para o desenvolvimento de EM é o tabagismo, uma vez que estudos indicam que o tabaco aumenta a probabilidade do aparecimento da doença, estando associado a formas mais graves de EM, bem como à evolução rápida da doença [44, 46]. A obesidade durante a infância e adolescência aumenta a probabilidade de desenvolver a doença, particularmente no sexo feminino [46]. Além disso, estudos indicam que a obesidade contribui para o aumento da inflamação e da atividade da doença em indivíduos já previamente diagnosticados [44]. Descobertas recentes sugerem que a poluição é um fator etiológico da EM. A

incidência desta doença é superior em áreas com níveis elevados de poluição, atingindo, em certas circunstâncias, mais do dobro das taxas observadas nas áreas de controlo. Os dois mecanismos possíveis, pelos quais a poluição pode causar dano a nível cerebral, são diretos e indiretos. No direto, os poluentes alcançam o cérebro e danificam diretamente as células da glia e os neurónios. No indireto, os poluentes induzem a geração de sinais pró-inflamatórios a nível periférico, que por sua vez ativam as células microgliais, originando inflamação no SNC [47]. Atualmente, está a ser investigada a relação entre diferentes vírus e bactérias, nomeadamente vírus do herpes humano tipo 6, sarampo, pneumonia por Chlamydia, cinomose canina e vírus Epstein-Barr, e o desenvolvimento de EM [41]. Pensa-se que os vírus têm a capacidade de perturbar o normal funcionamento do sistema imunitário, despoletando assim a EM. Neste contexto, o EBV, o agente da mononucleose infecciosa, é reconhecido como o vírus mais associado a esta relação [41, 44, 46].

Apesar do seu papel ainda não estar bem compreendido, os fatores genéticos parecem originar uma predisposição para a EM [41]. Esta doença não é hereditária, contudo, já foram descobertas cerca de 200 variantes genéticas que aumentam o risco de desenvolver EM [44, 46]. O maior fator de risco genético associado a esta condição é a variante HLA-DRB1\*15:01. Adicionalmente, polimorfismos em genes envolvidos na ativação e proliferação de células T, nomeadamente, IL2 e IL7R, estão, também, associados a um risco aumentado de desenvolvimento de EM [46].

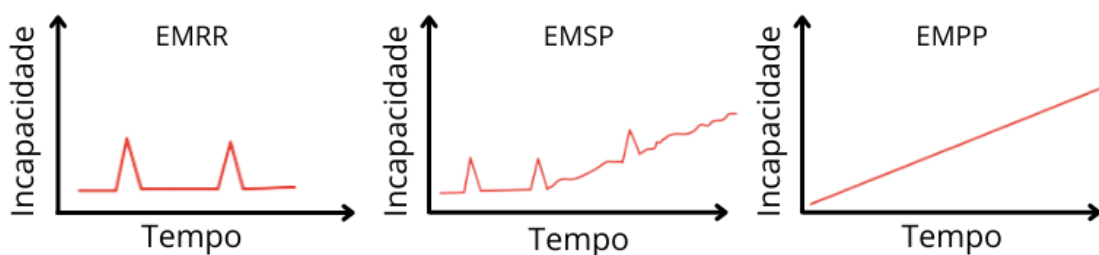
## 7.4 Tipos de Esclerose Múltipla

Esta doença pode ser classificada em categorias distintas:

- **Síndrome Clínico Isolado**, referente ao primeiro episódio de sintomas resultantes das lesões desmielinizantes e inflamatórias do SNC, isto é, o primeiro surto. A duração do surto é de, pelo menos, 24h, seguida por uma recuperação total ou parcial. O síndrome clínico isolado manifesta-se com sintomas característicos da EM, contudo, não preenche os critérios para o seu diagnóstico, visto que um indivíduo com este fenótipo pode ou não desenvolver EM [46, 48].

- **Esclerose Múltipla Recidivante Remitente**, na qual se verifica a presença de surtos seguidos por períodos de remissão. É o fenótipo mais comum da doença (85% - 90% dos casos). Define-se por episódios de degeneração acentuada do funcionamento neurológico, com duração mínima de 24 horas, conhecidos como recaídas ou exacerbações. Estes episódios caracterizam-se por novos sintomas ou na intensificação dos sintomas já presentes e são alternados com fases de recuperação total ou parcial, sem progressão aparente da doença, isto é, remissões. Nas remissões, a sintomatologia pode regredir totalmente, sem aumentar o nível de incapacidade, ou parcialmente, aumentando o nível de incapacidade. Contudo, ao longo do curso da doença, as recaídas tornam-se menos frequentes e, em alguns casos, podem desaparecer completamente. Este fenótipo tende a manifestar-se em indivíduos jovens, entre os 30 e 40 anos [47, 48, 49].
- A Esclerose anterior poderá evoluir para **Esclerose Múltipla Secundária Progressiva** que normalmente se revela 10 a 20 anos após o início da doença, na qual há uma menor frequência de surtos, mas não ocorre uma recuperação completa da sintomatologia, originando um aumento gradual e persistente dos sintomas e incapacidade [48, 49, 50].
- **Esclerose Múltipla Primária Progressiva** onde se verifica um agravamento dos sintomas de forma gradual, sem períodos de surtos (15% dos casos). Este fenótipo, que difere da anterior pela ausência de recaídas ou remissões prévias, é marcado pela progressiva deterioração da função neurológica desde o início da sintomatologia. Geralmente, é mais frequente em idades mais avançadas, entre os 50 e 60 anos [47, 49].

Estão representados, na **figura 4**, gráficos referentes ao curso clínico da EM.



**Figura 4** – Curso Clínico da EM. Adaptado de [73]

## 7.5 Sintomatologia

Esta patologia apresenta uma panóplia de sintomas. As áreas afetadas do SNC determinam os sintomas altamente imprevisíveis e variáveis da EM, não existindo um padrão uniforme para a condição [41].

Os sintomas mais frequentemente reportados são (i) fadiga, um dos sintomas mais significativos, uma vez que causa limitações nas tarefas do dia-a-dia e está presente em, pelo menos, 80 - 90% dos portadores de EM, (ii) dor, outro fator que limita a realização de atividades quotidianas, resultante de fraqueza ou rigidez associada a alterações na locomoção (dor musculoesquelética), ou causada por danos nos nervos do SNC (dor neuropática). Está presente em 55% de indivíduos num certo momento e quase metade apresenta dor crónica, (iii) disfunções da bexiga e do intestino, afetam cerca de 55% das pessoas com EM, (iv) distúrbios de coordenação e mobilidade, relacionados com diferentes fatores, nomeadamente fadiga, fraqueza, perda de equilíbrio, espasticidade, e défice sensorial. Nos primeiros 15 anos, metade dos portadores de EM apresenta problemas de locomoção, (v) problemas visuais, frequentemente o 1º sintoma, sendo que, pelo menos, 20% dos indivíduos apresentam visão turva, dor com o movimento dos olhos, contraste pobre e capacidade reduzida para ver cor (vi) alterações cognitivas presentes em, pelo menos, metade dos portadores de EM, afetando a capacidade de organização, aprendizagem, resolução de problemas, concentração, bem como recordar informações, (vii) questões emocionais, como depressão, irritabilidade, alterações do humor, entre outros [41, 42, 47, 51].

Apesar dos sintomas primários referidos serem decorrentes de danos nas fibras nervosas e de mielina do SNC, podem manifestar-se complicações secundárias resultantes desses sintomas primários. A título de exemplo refiro [41]:

- Distúrbios da bexiga predispõem a infeções do trato urinário;
- Falta de exercício físico que origina uma diminuição do tónus muscular, desalinhamento postural, aumento do risco de fraturas devido à redução de densidade óssea, perda de controlo do tronco, entre outros;
- Desenvolvimento de úlceras de pressão devido à inatividade prolongada.

É importante salientar que grande parte desta sintomatologia pode ser controlada com a administração de medicamentos e estratégias de reabilitação.

## 7.6 Diagnóstico da Esclerose Múltipla

A EM apresenta-se em diferentes doentes de diversas maneiras. O seu diagnóstico é complexo e desafiante devido a esta variedade de sintomas e à inexistência de indicadores específicos [41]. Aliada a esta realidade, a vasta gama de sintomas é, também, comum a outras patologias do foro neurológico [52].

O diagnóstico da EM é realizado com base na análise de aspetos clínicos e radiológicos, seguindo os critérios de McDonald de 2017 resumidos na tabela 2, que servem como referência para o diagnóstico de todas as formas da patologia. Estes critérios têm como fundamento a demonstração da disseminação da doença no espaço, isto é, o aparecimento de lesões em diversas regiões do SNC, e a disseminação da doença no tempo, ou seja, a ocorrência de novas lesões no SNC ao longo do tempo, tendo como base dados clínicos e/ou dados paraclínicos. Os dados clínicos incluem a observação de sintomas clínicos e história clínica do doente enquanto os dados paraclínicos baseiam-se na identificação de lesões em imagens de ressonância magnética nuclear (RMN), potenciais evocados e a análise de elementos biológicos através de exames ao líquido cefalorraquidiano (LCR) e ao sangue, após a exclusão de outros diagnósticos alternativos [48, 51, 52, 53, 54]. É crucial que um médico analise detalhadamente estes dados, para determinar um diagnóstico preciso, especificando o fenótipo da EM [47].

A RMN gera imagens cerebrais e da medula espinhal, destacando lesões na substância branca. Geralmente, estas lesões localizam-se nas regiões periventriculares, corticais/justacorticais e infratentorial cerebrais, bem como na medula espinhal. Este exame possibilita visualizar as áreas com danos na mielina em portadores de EM, mesmo na inexistência de sintomas clínicos visíveis, designados lesões silenciosas [46, 53].

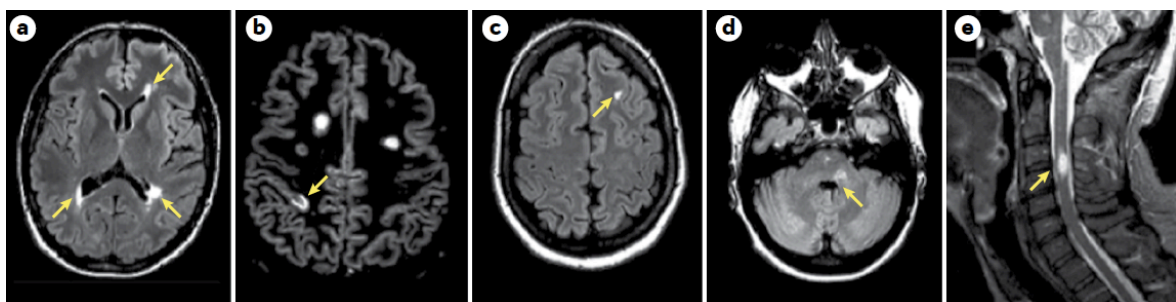
A análise do LCR permite detetar bandas oligoclonais restritas, isto é, imunoglobulinas presentes no LCR, mas não no soro, o que sugere a presença de lesões na mielina [52]. As bandas oligoclonais são um fator indicador de EM, mostrando-se úteis como ferramenta de diagnóstico, em casos atípicos ou precoces de EM. Contudo, estas bandas não são específicas da doença, nem um requisito de diagnóstico [45, 47, 52].

Os exames ao sangue permitem descartar patologias que induzam uma sintomatologia semelhante à EM, contudo, não possibilitam um diagnóstico definitivo da doença [47].

Os potenciais evocados são exames neurológicos realizados com o intuito de analisar a atividade elétrica cerebral, em resposta a impulsos visuais, sonoros ou táteis. Os estímulos desencadeiam a formação de sinais elétricos que passam pelos nervos e são detetados por elétrodos posicionados em zonas particulares da pele [45, 52, 54]. O estado das vias nervosas é, assim, determinado pela análise destes sinais, podendo revelar a existência de lesões nervosas [52, 54].

Mais detalhadamente, a disseminação da doença no espaço consiste no aparecimento de lesões em diversas regiões do SNC, confirmadas através de uma RMN, pela observação de uma ou mais lesões em T2 em, pelo menos, duas das quatro áreas características da EM ou através de um novo surto clínico numa área distinta do SNC (**Figura 5**). A disseminação da doença no tempo baseia-se na ocorrência de lesões adicionais no SNC ao longo do tempo, evidenciadas pela deteção de bandas oligoclonais no LCR, por RM ou por um novo surto clínico [55].

Presentemente, estão a decorrer estudos para encontrar biomarcadores específicos do sangue e LCR, num esforço para prever a atividade da EM no futuro [48].



**Figura 5** - Critérios para demonstração de disseminação da doença no espaço.

Adaptado de [46]

As setas amarelas indicam uma DIS, evidenciada por lesões T2-hiperintensas em, pelo menos, duas das áreas típicas de EM: a) periventricular; b e c) cortical ou justacortical; d) infratentorial e e) medula espinhal.

**Tabela 2** – Critérios McDonald de 2017 para o diagnóstico de EM. Adaptado de [48]

|                     | <b>Nº de lesões com evidência clínica objetiva</b> | <b>Dados necessários adicionais para diagnóstico de EM</b>  |
|---------------------|--|---|
| ≥ 2 surtos clínicos | ≥ 2  | Nenhum  |
| 2 surtos clínicos   | 1 *  | Nenhum  |
| ≥ 2 surtos clínicos | 1  | Demonstração da DIS, por um ataque clínico adicional numa zona diferente do SNC, ou através de RMN  |
| 1 surto clínico     | ≥ 2  | Demonstração da DIT, através de ataque clínico adicional, ou por RM, OU por evidência de bandas oligoclonais no LCR   |
| 1 surto clínico     | 1  | Demonstração da DIS, por um ataque clínico adicional numa zona diferente do SNC, ou através de RMN e Demonstração da DIT, através de ataque clínico adicional, ou por RM, OU por evidências de bandas oligoclonais no LCR |

(\* com evidências de um surto anterior, com lesão numa localização anatómica diferente)

DIS – disseminação da doença no espaço; DIT – Disseminação da doença no tempo

## 7.7 Tratamentos Farmacológicos

Embora não haja, ainda, uma cura conhecida para a EM, estão disponíveis diversos fármacos que são úteis na gestão e controlo da doença e na diminuição da ocorrência de episódios de surto-remissão [41, 56].

O tratamento da EM compreende 3 tipos diferentes (i) terapias modificadoras da doença, (ii) tratamento para controlar os surtos e (iii) tratamento sintomático, não específico para a doença, utilizado para aliviar os sintomas associados [41, 46, 56].

### 7.7.1 Tratamento Sintomático

Neste tipo de tratamento, são utilizados diversos fármacos para tratar sintomas da EM, como dor, diminuição da capacidade de locomoção, perda do controlo da bexiga, espasticidade, entre outros. Para o tratamento da espasticidade em músculos específicos, recorre-se à administração de injeções de Tizanidina, Toxina Botulínica A, Dantroleno e Baclofeno. Para tratar sintomas do trato urinário inferior, administram-se fármacos antimuscarínicos orais e Toxina Botulínica A. Para melhorar o cansaço e a fadiga, recomenda-se a Amantadina e vários estudos propõem terapias inovadoras, como o Alfacalcidol, um análogo da vitamina D. Para melhorar a capacidade de locomoção, é usada a Dalfampridina. Danos nos nervos sensoriais podem provocar dor neuropática crónica, para a qual se utilizam

inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina, gabapentinoides, nomeadamente gabapentina e pregabalina e antidepressivos tricíclicos como tratamentos de primeira linha. Para dor moderada a grave, pode-se recorrer a opióides como Codeína ou Tramadol como tratamento de segunda linha, enquanto que canabinóides são aconselhados como uma terceira opção, em certos países. Para o tratamento sintomático, recorre-se, também, a terapias não farmacológicas, como fisioterapia e reabilitação [46, 48].

### **7.7.2 Tratamento dos surtos**

A base para o tratamento de surtos são os corticosteróides, com o objetivo de controlar a inflamação aguda. A Metilprednisolona intravenosa é a escolha principal e recomenda-se a sua administração durante 3 a 5 dias [46, 48, 56]. Caso os doentes não respondam à corticoterapia, recorre-se a 3 a 5 sessões de plasmaferese ou à terapêutica com imunoglobulina intravenosa [46, 56].

### **7.7.3 Tratamento Modificador da Doença**

As terapias modificadoras da doença têm como objetivo alterar o curso da doença através da supressão ou modulação da função imunitária. Estas terapias exercem ação anti-inflamatória, diminuem a frequência de recaídas e a formação de lesões visíveis na RM e, por último, estabilizam a incapacidade, retardando-a, e em certas ocasiões, melhorando-a [46, 57].

Os medicamentos modificadores da doença utilizados em Portugal são: Acetato de Glatirâmero (AG), formulações de interferão- $\beta$  (IFN- $\beta$ ), Teriflunomida, Fumarato de Dimetilo, Ofatumumab, Alemtuzumab, Mitoxantrona, Fingolimod, Natalizumab, Cladribina, Ocrelizumab e Siponimod. Apresento no anexo 1, informações mais detalhadas acerca destes medicamentos, mais concretamente, os respetivos efeitos adversos, posologia e eficácia.

### **7.7.3.1 Formulações de Interferão- $\beta$**

Estas formulações foram a primeira terapia modificadora da doença elaborada para o tratamento da EM. Em Portugal, a formulação de INF  $\beta$ -1b é o tratamento de 1ª linha para o Síndrome Clínico Isolado, Esclerose Múltipla Recidivante Remitente e Esclerose Múltipla Secundária Progressiva ativa em adultos e crianças, enquanto as de INF  $\beta$ -1a, estão autorizadas apenas na Esclerose Múltipla Recidivante Remitente. O mecanismo de ação do IFN- $\beta$  compreende a modulação do sistema imunitário, através de: (i) diminuição da expressão das moléculas do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) em células apresentadoras de antigénios (APCs), (ii) redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias (IFN- $\gamma$ , IL-17, TNF- $\alpha$ ), (iii) indução da produção de citocinas anti-inflamatórias (IL-10, IL-4,), (iv) supressão da proliferação de células T e, por último, (v) inibição da migração de células inflamatórias para o SNC. Estas formulações diminuem a frequência de recaídas, retardam a incapacidade e apresentam um perfil de segurança favorável [46, 57, 58].

### **7.7.3.2 Acetato de Glatirâmero**

O Acetato de glatirâmetro (AG) é um complexo sintético composto por quatro aminoácidos, nomeadamente lisina, glutamato, alanina e tirosina [46, 57, 58]. Embora não se conheça completamente o seu mecanismo de ação, parece que o AG imita a proteína básica da mielina (MBP), um dos alvos das células T. Pensa-se que este complexo é capaz de se ligar às moléculas MHC-II presentes na superfície das APCs, competindo com antigénios e com a MBP, de modo a ligar-se a este recetor. Graças à semelhança estrutural do GA com a MBP, o complexo bloqueia as células T que danificam a mielina, induz a atividade de células T reguladoras e aumenta a produção de citocinas anti-inflamatórias, resultando na diminuição da degradação da mielina [57, 58]. O AG diminui as taxas de recaída da doença e é similar ao IFN- $\beta$  no que toca à eficácia. Contudo, de todas as terapias modificadoras da doença, o AG é o que apresenta maior perfil de segurança [58]. Este fármaco está indicado para adultos e crianças com idade  $\geq 12$  anos no tratamento das formas recorrentes de EM e Síndrome Clínico isolado [59].

### **7.7.3.3 Fumarato de Dimetilo**

O Fumarato de Dimetilo era inicialmente utilizado no tratamento da psoríase [58]. Não é totalmente conhecido o seu mecanismo de ação, no entanto, acredita-se que este composto ativa a via de transcrição do fator nuclear (eritróide-derivado 2) tipo 2 (Nrf2), resultando na diminuição do stress oxidativo e na modulação do fator nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), podendo causar efeitos anti-inflamatórios e citoprotetores [57, 58, 60]. DMF está indicado no tratamento de adultos e crianças com idade  $\geq$  13 anos com Esclerose Múltipla Recidivante Remitente [61].

### **7.7.3.4 Teriflunomida**

A Teriflunomida é o metabolito ativo da Leflunomida, um imunossupressor administrado no tratamento da artrite reumatoide [58]. O seu mecanismo de ação exato é desconhecido, contudo, sabe-se que inibe a diidroorotato desidrogenase, uma enzima essencial para a multiplicação das células. Acredita-se que a Teriflunomida bloqueia a proliferação de linfócitos autoreativos, envolvidos no processo inflamatório [57, 58, 62]. No entanto, este composto aparenta ser teratogénico, estando presente no leite materno, bem como no esperma [55, 58]. Está indicada como terapêutica de 1ª linha na Esclerose Múltipla Recidivante Remitente [62].

### **7.7.3.5 Agentes Anti-CD20**

Uma vez que a EM é uma patologia mediada por células T e as células B têm um papel fundamental no seu desenvolvimento, foram elaborados agentes que têm como alvo a proteína de superfície celular CD20 nas células B, nomeadamente o Ocrelizumab e Ofatumumab [58].

O Ocrelizumab, indicado para o tratamento de adultos com Esclerose Múltipla Primária Progressiva, é um anticorpo monoclonal recombinante humanizado anti-CD20 [63]. O CD20 é um antigénio presente na maioria das células B e numa pequena quantidade de células T ativadas, expresso durante a diferenciação celular e é necessário para a ativação e proliferação das células B [57, 58, 64].

Assim, ao ligar-se ao CD20, o Ocrelizumab desencadeia a depleção das células B, diminuindo a migração destas células para o SNC e reduzindo a produção de antigénios e citocinas pró-inflamatórias, resultando numa diminuição da inflamação [58]. O mecanismo de ação do Ofatumumab é semelhante ao do Ocrelizumab. O Ofatumumab, aprovado em Portugal como tratamento de 2ª linha para a Esclerose Múltipla Recidivante Remitente ativa em rápida evolução, com resposta insuficiente a pelo menos um medicamento de 1ª linha, é um anticorpo IgG1 monoclonal anti-CD20 totalmente humano, que induz a depleção de células B e, também, de células T que expressam CD20 [64].

#### **7.7.3.6 Fingolimod, Siponimod**

O Fingolimod e Siponimod são análogos da esfingosina-1-fosfato (S1P), uma molécula bioativa lipídica, e apresentam um mecanismo de ação semelhante na diminuição da migração de linfócitos T para o SNC. A S1P liga-se a cinco recetores acoplados à proteína G (S1PR), os quais estão presentes em diversas células e tecidos, e regulam respostas celulares, tanto fisiológicas como patológicas [58, 65]. O S1PR<sub>1</sub> expresso na superfície celular dos linfócitos, os quais têm um reconhecido papel na patogénese da EM, tem uma função importante na saída dos linfócitos dos órgãos linfáticos para a circulação linfática. Assim, os fármacos que têm como alvo o S1PR<sub>1</sub>, têm como objetivo reter os linfócitos autoreativos nos órgãos linfáticos, de modo a diminuir a sua circulação e posterior entrada no SNC [47, 58, 65]. O Fingolimod é um pró-fármaco, sendo necessária a sua fosforilação pela esfingosina cinase para se tornar ativo. Atua como um antagonista do S1PR<sub>1</sub>, inibindo a saída de linfócitos dos nódulos linfáticos, diminuindo, assim, a sua recirculação para o SNC. Consequentemente, há uma diminuição da infiltração de linfócitos patogénicos no SNC, nomeadamente células pró-inflamatórias Th17, limitando a inflamação [65, 66]. O Siponimod apresenta uma ação idêntica, com a principal diferença de ser, também, modulador do S1PR<sub>5</sub> e não ser necessária a fosforilação para a sua ativação [58, 65, 66]. A DGS aprovou o Fingolimod como tratamento de 1ª linha na Esclerose Múltipla Recidivante Remitente grave em rápida evolução e de 2ª linha na Esclerose Múltipla Recidivante Remitente com resposta insuficiente a, pelo menos, um fármaco de 1ª linha [66]. O Siponimod está indicado na Esclerose Múltipla Secundária Progressiva ativa [47].

### **7.7.3.7 Natalizumab**

Natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado, inibidor da integrina  $\alpha 4\beta 1$ , uma molécula de adesão presente na superfície dos linfócitos T e envolvida na entrada de leucócitos no SNC. A  $\alpha 4\beta 1$  interage com o seu recetor, molécula-1 de adesão às células vasculares (VCAM-1), resultando no recrutamento de leucócitos ao local de inflamação. Posteriormente à adesão, ocorre a migração destas células para o SNC. A inibição da  $\alpha 4\beta 1$  evita a interação das mesmas com as moléculas de adesão, impedindo, conseqüentemente, a migração de linfócitos pela BHE. O Natalizumab está aprovado como tratamento de 1ª linha na Esclerose Múltipla Recidivante Remitente grave e de rápida evolução [67].

### **7.7.3.8 Cladribina**

A Cladribina é um nucleósido da desoxiadenosina que atua como anti-metabolito, interferindo na síntese e reparo do DNA. O seu mecanismo de ação não é completamente compreendido. Contudo, acredita-se que apresenta um efeito nos linfócitos B e T, impedindo, conseqüentemente, os eventos imunitários que desempenham um papel fundamental no desenvolvimento da EM. É indicada como terapêutica de 1ª linha na Esclerose Múltipla Recidivante Remitente muito ativa em rápida evolução [68].

### **7.7.3.9 Alemtuzumab**

O Alemtuzumab é um anticorpo monoclonal que tem como alvo a proteína CD52, presente nos linfócitos T e B. Depois da sua ligação à superfície celular de linfócitos B e T, este anticorpo exerce a sua ação através da lise mediada pelo complemento e da citólise celular dependente de anticorpos, resultando numa diminuição de células B e T em circulação [57, 68]. O Alemtuzumab está indicado no tratamento de adultos com Esclerose Múltipla Recidivante Remitente muito ativa que já tenham sido previamente tratados com, pelo menos, uma terapia modificadora da doença [69].

### **7.7.3.10 Mitoxantrona**

A Mitoxantrona é um agente antineoplásico com atividade imunossupressora, que inibe a proliferação de células T, células B e macrófagos, bem como a secreção de IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL-2. É utilizada *off-label* na Esclerose Múltipla Progressiva Secundária, quando não existe outra opção terapêutica disponível [60].

## **7.8 Abordagens Emergentes e Orientações Futuras**

Atualmente, estão em desenvolvimento abordagens inovadoras no tratamento da EM. Refira-se, o transplante autólogo de células estaminais hematopoiéticas mostra potencial no tratamento de doenças que não respondem ao tratamento convencional [48]. Estão, também, a ser alvo de estudo agentes terapêuticos neuroprotetores e remielinizantes [46, 48]. A título de exemplo, um antiepilético designado Fenitoína apresenta ação neuroprotetora promissora na preservação das fibras nervosas na neurite ótica associada à EM. Do mesmo modo, uma estatina denominada Sinvastatina, demonstrou diminuir a atrofia cerebral na Esclerose Múltipla Secundária Progressiva. Adicionalmente, suplementação oral com biotina (vitamina B7) demonstrou melhorar a incapacidade em portadores de Esclerose Múltipla Primária Progressiva ou Secundária Progressiva, comparativamente com placebo [46].

## **7.9 Conclusão**

A Esclerose Múltipla é uma doença complexa, afetada por vários fatores e caracterizada pela sua vasta gama de sintomas debilitantes, com grande impacto na qualidade de vida dos doentes. A falta de uma cura definitiva para esta patologia é uma das particularidades mais desafiantes da EM. É, portanto, essencial a descoberta de novas opções terapêuticas, uma vez que novos agentes terapêuticos permitirão aumentar a qualidade de vida dos doentes. O desenvolvimento de novos fármacos possibilitariam selecionar a terapêutica mais apropriada e individualizada para cada utente. Devido aos efeitos adversos frequentemente associados às terapias atualmente disponíveis, à sua limitada eficácia a longo prazo e, por último,

à sua incapacidade de curar a EM, a investigação contínua é fundamental para a elaboração de abordagens terapêuticas mais eficazes. É indispensável destacar, também, o papel do farmacêutico no acompanhamento de doentes com esta doença. Concretamente, o seu papel na promoção do uso adequado dos fármacos, no esclarecimento de quaisquer dúvidas, no incentivo à adesão ao tratamento, entre outros. Este papel ativo permite a diminuição da frequência de surtos, a redução da progressão da doença e, conseqüentemente, melhora a qualidade de vida do doente.

## Conclusão Global

O estágio curricular foi, sem dúvida, essencial na minha formação enquanto profissional de saúde e posso afirmar que esta experiência foi enriquecedora e importante em vários aspetos.

Ao longo dos 6 meses de estágio presenciei um ambiente de trabalho desafiante e dinâmico, que me permitiu participar nas dificuldades da prática farmacêutica e interagir com uma grande variedade de utentes. Esta interação destacou a necessidade crucial de adotar uma abordagem empática e adaptada às necessidades de cada utente. Permitiu-me, também, melhorar a minha capacidade de comunicação com o utente, o que é um ponto fulcral na prestação de cuidados farmacêuticos.

Adicionalmente, o estágio fez-me entender a importância do farmacêutico na educação do doente e na prevenção e promoção da saúde. O farmacêutico tem o dever de dispensar os medicamentos de forma criteriosa e racional e de fornecer informações ao utente sobre o uso correto dos medicamentos.

O estágio foi desafiante, contudo, encarei cada dificuldade e obstáculo com entusiasmo e empenho e cresci tanto a nível pessoal, como profissional. Graças a estes 6 meses, estou mais confiante nas minhas capacidades, competências e conhecimentos que serão essenciais enquanto futura farmacêutica. Para isto, muito contribuíram os profissionais da Farmácia Moderna. A sua orientação, disponibilidade e apoio contínuo, mas com grande incentivo ao trabalho autónomo, tiveram um papel significativo no meu desenvolvimento enquanto profissional.

O fim desta etapa marca, apenas, o começo de um longo percurso de crescimento constante, enquanto farmacêutica e profissional de saúde.

## Bibliografia

- [1] Bourbon M, Alves A, Rato Q. *Prevalência de fatores de risco cardiovascular na população portuguesa*. Serviço Nacional de Saúde (SNS). 2019. [10/06/2023]. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/>
- [2] World Health Organization. *Cardiovascular diseases*. WHO Official Site. 2023. [10/06/2023]. Disponível em: <https://www.who.int/>
- [3] World Heart Federation. *Advocating for cholesterol control: A world heart federation toolkit*. 2022. [10/06/2023]. Disponível em: <https://world-heart-federation.org/>
- [4] British Heart Foundation. *Global Heart & Circulatory Diseases factsheet*. 2023. [10/06/2023]. Disponível em: <https://www.bhf.org.uk/>
- [5] PORDATA. *Portugal: Óbitos por algumas causas de morte (%)*. PORDATA - Site Oficial da Fundação Francisco Manuel dos Santos. 2023. [10/06/2023]. Disponível em: <https://www.pordata.pt/>
- [6] Instituto Nacional de Estatística de Portugal. *Causas de Morte*. 2021. [11/06/2023]. Disponível em: <https://www.ine.pt/>
- [7] World Health Organization. *World Hypertension Day 2020*. Pan American Health Organization. [10/06/2023]. Disponível em: <https://www.paho.org/en/campaigns/world-hypertension-day-2020>
- [8] SNS 24. *Hipertensão Arterial*. 2023. [10/06/2023]. Disponível em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-do-coracao/hipertensao-arterial/>
- [9] Mattiuzzi, C., Sanchis-Gomar, F., & Lippi, G. (2020). *Worldwide burden of LDL cholesterol: Implications in cardiovascular disease*. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*, 30(2), 241–244. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2019.09.008>
- [10] CUF. *Colesterol: o que é, sintomas e tratamento*. Site Oficial da CUF. [10/06/2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/saude-a-z/colesterol>
- [11] World Health Organization. *Diabetes*. WHO Official Site. 2023. [11/06/2023]. Disponível em: <https://www.who.int/>
- [12] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B. B., Stein, C., Basit, A., Chan, J. C. N., Mbanya, J. C., Pavkov, M. E., Ramachandaran, A., Wild, S. H., James, S., Herman, W. H., Zhang, P., Bommer, C., Kuo, S., Boyko, E. J., & Magliano, D. J. (2022). *IDF Diabetes Atlas: Global*,

*regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes research and clinical practice*, 183, 109119. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>

[13] Associação Portuguesa de Administradores Hospitalares. *Um PRR para a Diabetes – A Oportunidade é Agora*. Site oficial da APAH. 2021. [11/06/2023]. Disponível em: <https://www.umprparaadiabetes.pt/contexto>

[14] Perk, J., De Backer, G., Gohlke, H., Graham, I., Reiner, Z., Verschuren, M., Albus, C., Benlian, P., Boysen, G., Cifkova, R., Deaton, C., Ebrahim, S., Fisher, M., Germano, G., Hobbs, R., Hoes, A., Karadeniz, S., Mezzani, A., Prescott, E., Ryden, L., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2012). *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *European heart journal*, 33(13), 1635–1701. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs092>

[15] Sanjuliani, A. (2009). *Pré-hipertensão e risco cardiovascular global*. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 16, 103–107.

[16] Ezfy. *Quem Somos*. 2023. [25/06/2023]. Disponível em: <https://www.ezfy.eu/quem-somos>

[17] Ezfy. *As nossa soluções*. 2023. [25/06/2023]. Disponível em: <https://www.ezfy.eu/as-nossas-solucoes>

[18] Novartis Europharm Limited. *Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Mayzent®*. 2020. [25/06/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>

[19] Ema. *Mayzent*. European Medicines Agency Official Website. 2023. [25/06/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>

[20] Cicero, A. F. G., Fogacci, F., & Banach, M. (2019). Red Yeast Rice for Hypercholesterolemia. *Methodist DeBakey cardiovascular journal*, 15(3), 192–199. <https://doi.org/10.14797/mdcj-15-3-192>

[21] SÁBADO. (2022) *Corrida a medicamento de diabetes para perder peso cria rutura no stock*. [21/08/2023]. Disponível em: <https://www.sabado.pt/>

[22] World Health Organization. *European Regional Obesity Report 2022*. [02/06/2023]. Disponível em: <https://apps.who.int/>

- [23] Bergmann, N. C., Davies, M. J., Lingvay, I., & Knop, F. K. (2023). *Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review*. *Diabetes, obesity & metabolism*, 25(1), 18–35. <https://doi.org/10.1111/dom.14863>
- [24] Wilding, J. P. H., Batterham, R. L., Calanna, S., Davies, M., Van Gaal, L. F., Lingvay, I., McGowan, B. M., Rosenstock, J., Tran, M. T. D., Wadden, T. A., Wharton, S., Yokote, K., Zeuthen, N., Kushner, R. F., & STEP 1 Study Group (2021). *Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity*. *The New England journal of medicine*, 384(11), 989–1002. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032183>
- [25] World Health Organization. *World Obesity Day 2022 – Accelerating action to stop obesity*. [02/06/2023]. Disponível em: <https://www.who.int/>
- [26] CUF. *Consequências da Obesidade para a sua saúde*. [02/06/2023]. Disponível em: <https://www.cuf.pt/mais-saude/>
- [27] Severino, D., Mathurdas P., Esteves, M. (2012). *Benefícios cardiovasculares dos análogos do GLP-1: Para além do controlo glicémico*. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 7(4), 178–183.
- [28] Carvalho, D., Nunes J., Raposo F., Medina L., Castro J., Carrilho F. (2016) *Agonistas dos Receptores do GLP-1 no Tratamento da Diabetes Tipo 2*. *Revista Portuguesa de Diabetes*, 11(4), 154–166.
- [29] Novo Nordisk A/S. *Resumo das Características do Medicamento. Ozempic®*. [02/06/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [30] Tan, H. C., Dampil, O. A., & Marquez, M. M. (2022). *Efficacy and Safety of Semaglutide for Weight Loss in Obesity Without Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, 37(2), 65–72. <https://doi.org/10.15605/jafes.037.02.14>
- [31] Christou, G. A., Katsiki, N., Blundell, J., Fruhbeck, G., & Kiortsis, D. N. (2019). *Semaglutide as a promising antiobesity drug*. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*, 20(6), 805–815. <https://doi.org/10.1111/obr.12839>
- [32] Drucker D. J. (2018). *Mechanisms of Action and Therapeutic Application of Glucagon-like Peptide-1*. *Cell metabolism*, 27(4), 740–756. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.03.001>
- [33] Blundell J, Finlayson G, Axelsen M, et al. *Effects of once-weekly semaglutide on appetite, energy. intake, control of eating, food preference and body weight in*

- subjects with obesity.* Diabetes Obes Metab. 2017;19:1242–1251.  
<https://doi.org/10.1111/dom.12932>
- [34] Ordem dos Médicos. (2022) *Prescrição racional de semaglutido – Posição do Colégio de Farmacologia Clínica.* [21/08/2023]. Disponível em: <https://ordemdosmedicos.pt/>
- [35] INFARMED. Semaglutido: Autorização de utilização de lotes rotulados em língua estrangeira. [21/08/2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/>
- [36] Novo Nordisk A/S. Resumo das Características do Medicamento. Saxenda®. [21/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [37] CNN. (2023). *OMS pode incluir medicamentos que combatem a obesidade na lista de essenciais.* [21/08/2023]. Disponível em: <https://cnnportugal.iol.pt/>
- [38] Expresso. (2021). *Mais de 65% dos portugueses vive com excesso de peso ou obesidade.* [21/08/2023]. Disponível em: <https://expresso.pt/>
- [39] Harris P, et al. (2021). *Photo-induced radical thiol–ene chemistry: a versatile toolbox for peptide-based drug design.* Chemical Society Reviews. <https://doi.org/10.1039/d0cs00354a>
- [40] BPS Bioscience. *GLP-1R and Diabetes.* [09/08/2023]. Disponível em: <https://bpsbioscience.com/glp-1r-diabetes>
- [41] SPEM. (2016). *Manual de apoio à Vida com EM.* [20/07/2023]. Disponível em: <https://spem.pt/>
- [42] ANEM. (2021). *O que é a EM.* [21/07/2023]. Disponível em: <https://www.anem.org.pt/>
- [43] The Multiple Sclerosis International Federation, Atlas of MS, 3rd Edition (2020). *Mapping multiple sclerosis around the world key epidemiology findings.* [20/07/2023]. Disponível em: <https://www.msif.org/>
- [44] National Multiple Sclerosis Society. *What Causes MS?.* [21/07/2023]. Disponível em: <https://www.nationalmssociety.org/>
- [45] National Institutes of Health. *Multiple Sclerosis.* [21/07/2023]. Disponível em: <https://www.ninds.nih.gov/>
- [46] Filippi, M., Bar-Or, A., Piehl, F., Preziosa, P., Solari, A., Vukusic, S., & Rocca, M. A. (2018). *Multiple sclerosis.* Nature reviews. Disease primers, 4(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0041-4>

- [47] M. Costa. *Esclerose Múltipla: mecanismos moleculares da doença e potencial terapêutica com células estaminais mesenquimais*. Dissertação de Mestrado, Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2020.
- [48] Travers, B. S., Tsang, B. K., & Barton, J. L. (2022). *Multiple sclerosis: Diagnosis, disease-modifying therapy and prognosis*. Australian journal of general practice, 51(4), 199–206. <https://doi.org/10.31128/AJGP-07-21-6103>
- [49] ANEM. (2021). *Tipos de EM*. [20/07/2023]. Disponível em: <https://www.anem.org.pt/>
- [50] Scott L. J. (2020). *Siponimod: A Review in Secondary Progressive Multiple Sclerosis*. CNS drugs, 34(11), 1191–1200. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00771-z>
- [51] Thompson, Alan J; Baranzini, Sergio E; Geurts, Jeroen; Hemmer, Bernhard; Ciccarelli, Olga (2018). *Multiple sclerosis*. The Lancet, (), S0140673618304811–. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)
- [52] Associação Nacional de Esclerose Múltipla. *Esclerose Múltipla e Diagnóstico*. [22/07/2023]. Disponível em: <https://www.anem.org.pt/>
- [53] Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., Fujihara, K., Galetta, S. L., Hartung, H. P., Kappos, L., Lublin, F. D., Marrie, R. A., Miller, A. E., Miller, D. H., Montalban, X., Mowry, E. M., Cohen, J. A. (2018). *Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria*. The Lancet. Neurology, 17(2), 162–173. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30470-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30470-2)
- [54] Associação Nacional de Esclerose Múltipla. *Diagnóstico da EM*. [22/07/2023]. Disponível em: [https://www.anem.org.pt/?page\\_id=165](https://www.anem.org.pt/?page_id=165)
- [55] Associação Nacional de Esclerose Múltipla. *Como é feito o diagnóstico?*. [22/07/2023]. Disponível em: <https://www.roche.pt/sites-tematicos/esclerose-multipla/como-e-feito-o-diagnostico>
- [56] INFARMED. *Utilização de fármacos para o tratamento da esclerose múltipla*. [20/07/2023]. Disponível em: <https://www.infarmed.pt/>
- [57] Hauser, S. L., & Cree, B. A. C. (2020). *Treatment of Multiple Sclerosis: A Review*. The American journal of medicine, 133(12), 1380–1390.e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.05.049>

- [58] Vargas, Diana L; Tyor, William R (2017). *Update on disease-modifying therapies for multiple sclerosis*. Journal of Investigative Medicine, <https://doi.org/10.1136/jim-2016-000339>
- [59] TEVA GmbH. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Copaxone®. 2020. [04/08/2023]. Disponível em: <https://www.anem.org.pt/>
- [60] Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Novantrone®. [04/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [61] Biogen Netherlands B.V. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Tecfidera®. 2018. [04/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [62] EMA. (2021). *Aubagio®*. [02/08/2023]. Disponível em: <https://www.anem.org.pt/>
- [63] Novartis. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Kesimpta®. 2021. [02/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [64] Roche Registration GmbH. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Ocrevus®. 2018. [02/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [65] Roy, R., Alotaibi, A. A., & Freedman, M. S. (2021). Sphingosine 1-Phosphate Receptor Modulators for Multiple Sclerosis. *CNS drugs*, 35(4), 385–402. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00798-w>
- [66] Novartis Europharm Limited. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Gilenya®. 2021. [02/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [67] Biogen Netherlands B.V. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Tysabri®. 2016. [02/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [68] Merck Europe B.V. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Mavenclad®. 2017. [02/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [69] Sanofi Belgium. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Lemtrada®. 2018. [04/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [70] Biogen Netherlands B.V. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Avonex®. 2007. [06/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [71] Merck Europe B.V. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Rebif®. 2008. [06/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>
- [72] Biogen Netherlands B.V. Resumo das Caraterísticas do Medicamento. Plegridy®. 2019. [06/08/2023]. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/>

[73] I. Dinis. *Esclerose Múltipla: Gastos em Medicamentos do Componente Especializado, Serviços Ambulatoriais e Hospitalares em uma coorte de dezasseis anos*. Pós-Graduação, Universidade Federal de Minas Gerais, 2017.

## Anexos

**Anexo 1** – Medicamentos Modificadores da Esclerose Múltipla e respetivos efeitos adversos, posologia e eficácia. Adaptado de [47, 57, 62-72]

| Formulação                | Nome Comercial | Efeitos Adversos  | Posologia   | Indicação Terapêutica  |
|---------------------------|----------------|---|---|--|
| <b>Altamente eficazes</b> |                |   |   |  |
| <b>Ocrelizumab</b>        | Ocrevus®       | Reações relacionadas com a perfusão, infeções trato respiratório superior, nasofaringite, gripe, IgM diminuída  | <b>Dose inicial:</b><br>300mg IV<br>1ª semana +<br>300mg após 2<br>semanas<br><b>Dose<br/>manutenção:</b><br>600mg IV a<br>cada 6 meses   | <b>1ª linha:</b><br>EMPP   |
| <b>Ofatumumab</b>         | Kesimpta®      | Reações relacionadas com a perfusão, infeções do trato respiratório superior e urinário, Herpes oral  | <b>Dose inicial:</b><br>20mg SC na<br>semana 0, 1 e<br>2<br><b>Dose<br/>manutenção:</b><br>20 mg SC a<br>partir da<br>semana 4,<br>1x/mês | <b>2ª linha:</b><br>EMRR   |
| <b>Natalizumab</b>        | Tysabri®       | Náuseas, fadiga, vômitos, tonturas, cefaleia, nasofaringite, reações relacionadas com a perfusão, infeção do trato urinário                                     | 300mg IV a<br>cada 4<br>semanas   | <b>1ª linha:</b><br>EMRR<br>grave em<br>rápida<br>evolução<br><b>2ª linha:</b><br>EMRR |
| <b>Alemtuzumab</b>        | Lemtrada®      | Cefaleia, náusea, fadiga, reações relacionadas com a perfusão, infeções trato respiratório superior e urinário, linfopenia, leucopenia, híper e hipotireoidismo | <b>1º Ciclo:</b> 12<br>mg/dia IV<br>durante 5 dias<br><b>2º Ciclo</b> (12<br>meses após<br>C1): 12<br>mg/dia IV<br>durante 3 dias         | <b>1ª linha:</b><br>EMRR<br>grave em<br>rápida<br>evolução                             |

|                               |             |   |   |   |
|-------------------------------|-------------|---|---|---|
| <b>Mitoxantrona</b>           | Novantrone® | Anemia, neutropenia, leucopenia, alopecia, náuseas, vômitos, amenorreia   | 12mg/m <sup>2</sup> de Superfície Corporal a cada 1-3 meses, não ultrapassando 72mg/m <sup>2</sup>  | <b>2ª linha:</b><br>EMSP com surtos   |
| <b>Moderadamente eficazes</b> |             |   |   |   |
| <b>Fingolimod</b>             | Gilenya®    | Gripe, sinusite, cefaleia, tosse, diarreia, lombalgia, aumento das enzimas hepáticas  | 0,5mg via oral 1x/dia<br>0,25mg via oral 1x/dia, se peso corporal ≤ 40 kg   | <b>1ª linha:</b><br>EMRR grave em rápida evolução<br><b>2ª linha:</b><br>EMRR |
| <b>Siponimod</b>              | Mayzent®    | Cefaleia, hipertensão, prova da função hepática aumentada, edema macular, náuseas, diarreia, linfopenia, dor nas extremidades | <b>Dose inicial:</b><br>Dia 1 e 2: 0,25mg via oral<br>Dia 3: 0,5mg<br>Dia 4: 0,75mg<br>Dia 5: 1,25mg<br><b>Dose de manutenção:</b><br>2mg                             | <b>1ª linha:</b><br>EMSP com surtos   |
| <b>Fumarato de Dimetilo</b>   | Tecfidera®  | Náuseas, diarreia, dor abdominal superior, corpos cetônicos na urina, rubor   | <b>Dose inicial:</b><br>120mg via oral, 2x/dia durante 1 semana<br><b>Dose de manutenção:</b><br>240mg 2x/dia   | <b>1ª linha:</b><br>EMRR  |
| <b>Cladribina</b>             | Mavenclad®  | Infeções com <i>Herpes Zoster</i> , linfopenia, alopecia, prurido, erupção cutânea, urticária                                 | 2 ciclos de tratamento oral, com 1 ano de intervalo. Cada ciclo consiste: 2 semanas em que o doente recebe 10 ou 20mg como dose única diária, consoante peso corporal | <b>1ª linha:</b><br>EMRR grave em rápida evolução<br><b>2ª linha:</b><br>EMRR |
| <b>Modestamente eficazes</b>  |             |   |   |   |

|                               |                        |  |  |                                  |
|-------------------------------|------------------------|--|--|----------------------------------|
| <b>Teriflunomida</b>          | Aubagio®               | Cefaleia, náuseas, diarreia, alopecia, ALT aumentada   | <b>Adultos e crianças com peso corporal &gt; 40Kg:</b> 14mg via oral 1x/dia<br><b>População Pediátrica com peso ≤ 40Kg:</b> 7mg 1x/dia | <b>1ª linha:</b> SCI, EMRR       |
| <b>Acetato de Glatirâmero</b> | Copaxone®              | Reações no local de injeção, gripe, ansiedade, dor nas articulações e nas costas, erupção cutânea              | <b>Adultos:</b> 40mg/mL, via SC, 3x/semana<br><b>Crianças ≥ 12 anos:</b> 20mg/mL 1x/dia  | <b>1ª linha:</b> SCI, EMRR       |
| <b>INF β-1b</b>               | Betaferon®<br>Extavia® | Contagem de linfócitos, GB e neutrófilos reduzida, cefaleia, insônia, dor abdominal, urgência em urinar, febre | 0,25mg via SC, em dias alternados  | <b>1ª linha:</b> SCI, EMRR, EMSP |
| <b>INF β-1a</b>               | Avonex®                | Gripe, pirexia, cefaleia, arrepios, sudação  | 0,03mg via IM, 3x/semana   | <b>1ª linha:</b> SCI, EMRR, EMSP |
| <b>INF β-1a</b>               | Rebif®                 | Linfopenia, neutropenia, anemia, leucopenia, trombocitopenia, elevação das transaminases, gripe, cefaleia      | 0,044 via IM, 3x/semana  | <b>1ª linha:</b> EMRR            |
| <b>INF β-1a PEG</b>           | Plegridy®              | Cefaleia, mialgia, artralgia, astenia, reações no local de injeção, pirexia, arrepios                          | 0,125mg via SC ou IM, em intervalos de 14 dias   | <b>1ª linha:</b> EMRR            |

EMPP: Esclerose Múltipla Primária Progressiva; EMRR: Esclerose Múltipla Recidivante Remitente; EMSP:

Esclerose Múltipla Secundária Progressiva; SCI: Síndrome Clínico Isolado

**Anexo 2 – Formações realizadas durante o estágio**

| <b>Formação</b>  | <b>Via</b>         | <b>Data</b> |
|--|--------------------|-------------|
| Protetores Solares Avene®  | Presencial         | Maio        |
| Gama Bepanthe<br>Tattoo®, Bepanthe<br>Eczema®, Bepanthe<br>SensiControl® | Presencial         | Fevereiro   |
| Clarinite®   | Presencial         | Março       |
| Nasarox®   | Presencial         | Março       |
| VomiKids®  | Presencial         | Julho       |
| Aspirina Xpress®,<br>Migraspirina®                                       | Presencial         | Abril       |
| La Roche Posay®  | Presencial         | Junho       |
| Vichy®   | Presencial         | Junho       |
| Cera Ve®   | Presencial         | Junho       |
| Mycogel®   | Presencial         | Maio        |
| Ecophane® Pó e<br>Comprimidos  | Presencial         | Maio        |
| Vulvovaginites e Infecções<br>Vulvovaginais                              | Hotel Ílhavo Plaza | Junho       |



# RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

RUA DE JORGE VITERBO FERREIRA  
N.º 228, 4050-313 PORTO - PORTUGAL

[www.ff.up.pt](http://www.ff.up.pt)