



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Luís Miguel Costa Moreira

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Luís Miguel Costa Moreira

Hospital Dr. Nélio Mendonça

1 de março de 2023 a 30 de abril de 2023

Farmácia dos Mares

2 de maio de 2023 a 31 de agosto de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Manuela Morato

Monitor Farmácia Hospitalar: Dr.^a Marta Vieira

Monitor Farmácia Comunitária: Dr.^a Carina Soares Reais

Outubro 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, 13 de outubro de 2023

Luís Miguel Costa Moreira

Resumo

Para a conclusão do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas é necessária a realização de um estágio curricular, no qual o estudante tem a oportunidade de colocar na prática todo o conhecimento que adquiriu em contexto académico.

O estágio curricular que serviu de base à elaboração deste relatório desenrolou-se durante um período de 6 meses, e encontra-se dividido em duas partes. Na parte 1, estão contempladas as secções de farmácia hospitalar (Secção A) e de farmácia comunitária (Secção B), que se encontram devidamente contextualizadas, e nas quais são descritas as atividades desenvolvidas durante o período de estágio em cada uma delas.

Deste modo, da secção A fazem parte a dispensa de antirretrovirais a um doente com Vírus da Imunodeficiência Humana em regime de ambulatório, o processo inerente à dispensa de um psicotrópico, assim como um conjunto de atividades desenvolvidas no âmbito do Centro de Informação de Medicamentos. Na secção B, as atividades abordadas são referentes à dispensa de anti-helmínticos, ao uso de probióticos em situações de diarreias provocadas pela toma de antibióticos e ainda a uma situação que motivou a realização de uma revisão de medicação.

Por seu turno, na parte 2, são apresentados dois temas de desenvolvimento com forte ligação à farmácia comunitária. No primeiro é feita uma análise ao impacto do uso do liraglutido e semaglutido como agentes de emagrecimento na população não diabética, enquanto no segundo é abordada a temática da gota, e em particular o papel que os farmacêuticos podem ter na gestão desta doença.

O relatório termina com uma retrospectiva dos estágios realizados em farmácia hospitalar e em farmácia comunitária, e de que maneira considero que esta etapa final possa ter contribuído para a minha futura atividade profissional.

Agradecimentos

A entrega deste relatório significa, para mim, o fim de um ciclo que ficou marcado por experiências enriquecedoras, quer a nível pessoal, quer a nível profissional. Por este motivo, gostaria de aqui expressar a minha gratidão a todos aqueles que fizeram parte desse percurso, e, que através da sua disponibilidade e ajuda, fizeram de mim a pessoa que sou hoje. Assim sendo, dirijo os meus agradecimentos:

Aos docentes da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto pelos momentos de aprendizagem e crescimento que me proporcionaram. Em particular, gostaria de agradecer à minha orientadora, a Professora Manuela Morato, pela disponibilidade e compreensão que sempre mostrou ao longo deste período, mas sobretudo por me ter incutido o gosto pela Farmacologia.

À minha prima Inês, por me ter recebido no conforto de sua casa, e assim permitir que eu pudesse concretizar o meu objetivo de realizar um estágio curricular em farmácia hospitalar.

Ao serviço de Gestão dos Serviços Farmacêuticos do Hospital Dr. Nélcio Mendonça, que constituiu a minha base de operações durante os 2 meses de estágio, e onde sempre fui agraciado com boa disposição quer no início, quer no fim de cada dia de estágio pela Dr.^a Rita, Dr.^a Filipa, Dr.^a Luísa e Dr.^a Marta. À Dr.^a Marta, a minha orientadora, gostaria de deixar o meu maior apreço, pela forma como se envolveu na coordenação do meu estágio, fazendo dela uma experiência mais do que enriquecedora. À Dr.^a São e à Dr.^a Marlene do serviço ambulatório agradeço por me terem deixado participar ativamente no processo de dispensa dos medicamentos que mais me fascinaram enquanto estudante, enquanto à Dr.^a Inês e à Dr.^a Sandra da Unidade de Produção estou grato por me terem deixado fazer parte da construção de algo que pode contribuir para a valorização da profissão farmacêutica dentro do hospital. Contudo, não posso deixar de referir a minha companheira de estágio, que tal como eu se aventurava na Ilha da Madeira pela primeira vez, e sem quem os meus dias de estágio não teriam sido tão divertidos. Muito obrigado pela tua amizade, Joana.

A todos os elementos da Farmácia dos Mares, pelos momentos vividos ao longo destes 4 meses, pela sua disponibilidade em partilhar conhecimentos e por me mostrarem que mesmo num ambiente onde a competição entre profissionais pode ser um fator dominante, a amizade e o companheirismo são mais fortes. À minha orientadora, Carina, estou grato por decidir partilhar comigo as suas vivências em farmácia comunitária, bem como as histórias das suas viagens, as quais, que por mais bizarras que fossem, sempre me trouxeram um sorriso à cara. Enquanto aos meus coorientadores, Joana, José Luís, Luís e Tânia agradeço a disponibilidade imediata com que me assistiam, sempre que uma tarefa ou atendimento se revelavam demasiado complicados. Aqui fica a dedicatória do vosso Luís II. À Susana e à mais recente técnica auxiliar de farmácia, Marlene, expresso também a minha gratidão pela simpatia com que me tratavam todos os dias.

Aos meus amigos, conhecidos da faculdade ou não, muito obrigado por poder ter contado convosco durante esta etapa, e à minha família dedico o meu maior agradecimento, pelo apoio que sempre me deram e pela confiança que depositaram em mim, algo que eu sei que perdurará, independentemente do caminho que eu quiser traçar.

Índice geral

Declaração de Integridade	iii
Resumo	iv
Agradecimentos	v
Índice de Figuras	viii
Índice de Tabelas.....	viii
Índice de Anexos	viii
Lista de abreviaturas.....	ix
Parte 1.....	1
Secção A - Farmácia Hospitalar	1
1. Contextualização do estágio curricular em Farmácia Hospitalar	2
2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas.....	3
3. Exemplos de atividades desenvolvidas.....	5
3.1. Atividade 1 – Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório: Medicação anti-VIH	5
3.2. Atividade 2 – Dispensa de fentanilo para o serviço de Pediatria do HNM e para o Hospital Dr. João de Almada.....	7
3.3. Atividade 3 – Esclarecimento acerca do modo de administração de injetáveis e elaboração de um Guia de Nutrição Parentérica para a Unidade de Produção	8
Parte 1.....	10
Secção B - Farmácia Comunitária.....	10
1. Contextualização do estágio curricular em Farmácia Comunitária.....	11
2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas.....	12
3. Atividades desenvolvidas	14
3.1. Atividade 1 – Indicação Farmacêutica de Anti-Helmínticos.....	14
3.2. Atividade 2 – Diarreia associada a antibióticos.....	16
3.3. Atividade 3 – Revisão de medicação: Sinvastatina e Atorvastatina	18
Parte 2.....	20
Temas de desenvolvimento.....	20
Tema 1: Exploração dos análogos do GLP-1 aprovados pela EMA para uso exclusivo em regimes de emagrecimento	21
1. Introdução	21
2. Medicamentos usados no tratamento farmacológico da obesidade	22
3. O papel da regulação neuro hormonal central na obesidade	23
4. O GLP-1	25
5. Design de GLP1-RAs.....	25
6. Eficácia do Semaglutido e Liraglutido na perda de peso.....	26
7. Escolha dos análogos do GLP-1 no tratamento de doentes com excesso de peso	29
8. Conclusão	29
Tema 2: Considerações sobre a gota e o papel do farmacêutico na sua gestão	31

1. Introdução	31
2. Epidemiologia	31
3. Fisiopatologia	32
4. Opções Terapêuticas.....	35
5. Papel da Intervenção Farmacêutica.....	38
6. Conclusão	40
Conclusão global	41
Bibliografia.....	42
Anexos	48

Índice de Figuras

Figura 1. Organigrama Organizacional dos Serviços Farmacêuticos do HNM	2
Figura 2. Sequência e interação de processos na Farmácia dos Mares	11
Figura 3. Regulação neuro hormonal do apetite	24
Figura 4. Funções do GLP-1 no organismo.....	25
Figura 5. Obtenção do Liraglutido e Semaglutido a partir do GLP-1.....	26
Figura 6. Etiologia da Gota	31
Figura 7. Biodegradação de purinas	32
Figura 8. Ativação do inflamossoma NLRP3.....	35
Figura 9. Tratamento de manutenção de um doente com gota.....	38
Figura 10. Esquema proposto para a otimização do tratamento em doentes com gota.....	38

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronologia das áreas de estágio frequentadas no Hospital Dr. Nélio Mendonça	3
Tabela 2. Quantidade de solvente a adicionar para a preparação de uma solução injetável de ceftazidima e as concentrações aproximadas dessa solução	8
Tabela 3. Cronologia das áreas de estágio frequentadas na Farmácia dos Mares	12
Tabela 4. Fármacos aprovados pela EMA para uso exclusivo na perda de peso e respetivos ano de aprovação, mecanismo de ação e reações adversas mais comuns.....	22

Índice de Anexos

Anexo 1. Modo de administração e preparação de uma solução injetável de cetamina	48
Anexo 2. Guia de Nutrição Parentérica.....	50
Anexo 3. Formação dada à equipa da Farmácia dos Mares	53

Lista de abreviaturas

ACR – American College of Rheumatology
AgRP – Péptido relacionado a Agouti
AINE – Anti-Inflamatório Não Esteróide
CART - Transcritos Regulados pela Cocaína e Anfetamina
CCK – Colecistocinina
CIM – Centro de Informação do Medicamento
DM2 – Diabetes mellitus tipo 2
DNA – Ácido Desoxirribonucleico
DPP-4 – Dipeptidil peptidase 4
EMA – Agência Europeia do Medicamento
EPE – Entidade Pública Empresarial
EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology
FM – Farmácia dos Mares
GLP-1 – Glucagon-like Peptide-1
GLP-1-RA – Agonista dos recetores do GLP-1
HJA – Hospital Dr. João de Almada
HMG-CoA-redutase – Hidroxi-metilglutaril coenzima A redutase
HNM – Hospital Dr. Nélio Mendonça
IC₅₀ – Concentração inibitória média
IL – Interleucina
IM – Intramuscular
IMC – Índice de Massa Corporal
INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P
IV – Intravenoso
LDL – Low Density Lipoprotein
MNSRM – Medicamento Não Sujeito a Receita Médica
MSRM – Medicamento Sujeito a Receita Médica
NPY – Neuropeptídeo Y
OMS – Organização Mundial de Saúde
POMC – Péptidos de pró-ópiomelanocortina
PP – Polipéptido Pancreático
PRM – Problemas Relacionados com Medicamentos
PYY – Péptido YY
RCM – Resumo das Características do Medicamento
RNA – Ácido Ribonucleico
RNE – Redes Neutrófilas Extracelulares
RRCCI – Rede Regional de Cuidados Continuados Integrados
SESARAM – Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Sistema Nacional de Saúde

STEP – Semaglutide Efficacy in People with Obesity

TRU – Terapia Redutora de Urato

TSDT – Técnico Superior de Diagnóstico e Terapêutica

VIH – Vírus da Imunodeficiência Humana

Parte 1.

Secção A - Farmácia Hospitalar



Serviços Farmacêuticos do Hospital Dr. Nélío Mendonça

1 de março – 28 de abril

1. Contextualização do estágio curricular em Farmácia Hospitalar

Sediado no Funchal, o Serviço de Saúde da Região Autónoma da Madeira, EPE. (SESARAM, EPE.) integra em si a prestação de cuidados de saúde à população madeirense através da interligação entre os hospitais e os centros de saúde da região. A par dos centros da saúde que se encontram distribuídos pelas Ilhas da Madeira e Porto Santo, fazem também parte do SESARAM o Hospital Dr. João de Almada (HJA), que concentra nas suas instalações a Rede Regional de Cuidados Continuados Integrados (RRCCI), o Hospital dos Marmeleiros e o Hospital Dr. Nélío Mendonça (HNM) [1].

É no Hospital Dr. Nélío Mendonça, localizado na zona oeste do Funchal, que estão centralizados os Serviços Farmacêuticos do SESARAM, EPE. Com a missão de promover e garantir a qualidade de vida das cerca de 250 mil pessoas que serve, a intervenção dos Serviços Farmacêuticos atravessa os planos dos Cuidados Primários, Secundários e Cuidados Continuados, por intermédio de uma distribuição e uso eficazes dos medicamentos [2]. Atualmente, os Serviços Farmacêuticos estão sobre a alçada da Dr.^a Martinha Garcia e nele desempenham funções farmacêuticas hospitalares, técnicos superiores de diagnóstico e terapêutica (TSDT), assistentes operacionais e assistentes administrativos. Com um horário de funcionamento que decorre das 8:30h às 18:00h, cada trabalhador dos Serviços Farmacêuticos cumpre, através de um sistema de escalas, sete horas diárias laborais, de maneira a garantir a integridade dos mesmos. Se for necessário responder a quaisquer emergências, que surjam fora desse horário, são escolhidos um farmacêutico e um TSDT por via de um sistema rotativo, que realizam um horário extraordinário compreendido entre 18:00h e as 8:00h do dia seguinte. O SESARAM dispõe ainda de um software próprio – o *Atrium* – dotado de capacidade para articular todos as entidades que abrange, e, por conseguinte, os profissionais de saúde que para elas trabalham. Na figura 1 apresenta-se a organização dos Serviços Farmacêuticos do HNM.

Assim, o estágio curricular a seguir descrito teve lugar nos Serviços Farmacêuticos do Hospital Dr. Nélío Mendonça, compreendendo-se entre dia 1 de março e dia 28 de abril de 2023, tendo a sua orientação cabido à Dr.^a Marta Vieira, membro do serviço de Gestão.

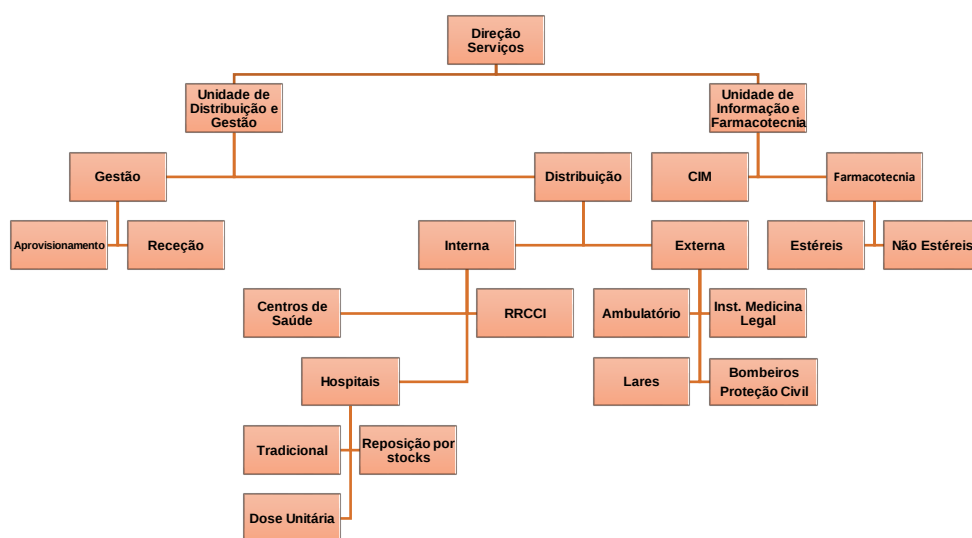


Figura 1. Organograma Organizacional dos Serviços Farmacêuticos do HNM [2]

2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas

Tabela 1. Cronologia das áreas de estágio frequentadas no Hospital Dr. Nélío Mendonça

Período	Áreas de Estágio
1 de março – 6 de março	Gestão
7 de março – 14 de março	Ambulatório
15 de março – 22 de março	Ambulatório Hemato-Oncologia
23 de março	Medicina Nuclear
24 de março	Psicotrópicos Estupefacientes
27 de março	Hospital Dr. João de Almada
28 de março	Centros de Saúde Hemoderivados
29 de março – 13 de abril	Unidade de Produção CIM
14 de abril – 19 de abril	Distribuição Dose Unitária
20 de abril	Hospital dos Marmeleiros
21 de abril – 28 de abril	Rede de Frio Farmacovigilância

A Tabela 1 descreve, em detalhe, as áreas com que contactei durante o estágio no HNM.

Assim, os meus primeiros dias de estágio foram passados no serviço de Gestão, acompanhando as tarefas dos 3 farmacêuticos que lá trabalham, especialmente as da minha orientadora. Na Gestão cada farmacêutico é responsável pelo planeamento atempado das necessidades, seleção e gestão dos stocks das classes farmacoterapêuticas que tutela [3]. Uma das atividades que aqui realizei incluiu a previsão das necessidades de ácido acetilsalicílico para o ano de 2024, tendo por base o seu consumo entre janeiro e dezembro de 2022.

No HNM existem 2 unidades destinadas à dispensa de medicamentos em regime de ambulatório. A primeira onde estagiei situa-se no núcleo farmacêutico, e aqui, sob a supervisão de outros farmacêuticos, pude participar na dispensa de medicação que abrange patologias como a fibrose quística, a fibrose idiopática pulmonar, Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH) e as Hepatites B e C [4]. A outra unidade está integrada no Hospital de Dia de Hemato-Oncologia e faz essencialmente a dispensa de antineoplásicos, quer aos doentes que lá se dirijam, quer aos doentes que se encontrem a realizar tratamento no Hospital de Dia. No ambulatório de Hemato-Oncologia, participei essencialmente no processo da dispensa de bicalutamida, letrozol e suspensão oral de nistatina, lidocaína e NaHCO_3 , uma vez que estes eram os mais requisitados.

Aquando da minha ida ao serviço de medicina nuclear, pude presenciar a preparação de radiofármacos pelo único farmacêutico no serviço, para fins de diagnóstico. Enquanto no dia seguinte acompanhei o farmacêutico designado para a dispensa de psicotrópicos, tendo tido inclusive a oportunidade de dispensar opioides e benzodiazepinas [5].

Em outro dia, desloquei-me, de manhã, com um farmacêutico do HNM ao hospital Dr. João de Almada para fazer a requisição dos produtos necessários às três unidades de internamento de longa duração, RRCCI e Unidade de cuidados paliativos. Este processo é repetido semanalmente. Quando regressamos ao HNM, tratamos de introduzir o pedido dos produtos necessários no sistema informático, para que a sua reposição pudesse ser feita pelos TSDT do HNM, na mesma semana.

Mediante a realização da requisição dos medicamentos pelo enfermeiro-chefe de cada centro de saúde integrado na rede cuidados primários do SESARAM, existe um farmacêutico que os trata de aviar em dias pré-definidos para tal. Eu pude acompanhar o processo de decisão subjacente à dispensa, no qual intervém a necessidade de se proceder à gestão mais adequada dos stocks existentes. Para todos os centros de saúde da Ilha da Madeira, esta reposição é mensal, enquanto, na Ilha de Porto de Santo, é feita quinzenalmente.

Por serem de origem biológica, a requisição de produtos hemoderivados é feita segundo um registo próprio. Uma das atividades em que participei envolveu a dispensa de albumina humana para o serviço de Ginecologia-Obstetrícia, tendo, por isso que preencher o Quadro C do documento em questão com o nome do laboratório fornecedor, o nº de lote e o respetivo CAUL (certificado de autorização de utilização de lote) do medicamento requisitado, para se assegurar a sua rastreabilidade. Um desses registos (Via Farmácia) ficou na posse dos Serviços Farmacêuticos, enquanto o outro ficou com o serviço requisitante (Via Serviço) [5].

Na Unidade de Produção dos Serviços Farmacêuticos assisti à preparação de medicamentos manipulados não estéreis e estéreis, nos quais não se incluem citotóxicos. A preparação de anticorpos monoclonais, enzimas lisossomais e bolsas de nutrição parentérica ocorre em condições de assepsia e com recurso a câmara de fluxo laminar horizontal. Neste processo existem dois intervenientes, o TSDT, que executa o procedimento como descrito na ficha de preparação, e o farmacêutico, que supervisiona e valida a execução [6]. Por seu lado, os não estéreis, são elaborados por um TSDT na sala de farmacotecnia, cabendo ao farmacêutico a realização da ficha de preparação a seguir e garantir o controlo de qualidade das matérias-primas usadas [7].

A Distribuição Individual Diária em Dose Unitária é um processo que envolve farmacêuticos e TSDT na validação e preparação da medicação preparada, respetivamente. Trata-se duma dispensa que é feita por doente, para 24 horas, e que implica a transferência do número correto de doses unitárias, para cada um dos compartimentos, devidamente identificados, que compõem o carro de distribuição. Trata-se de um processo que garante maior segurança no circuito do medicamento [5]. Eu tive a oportunidade de acompanhar o processo de validação feito pelos farmacêuticos do setor de distribuição, ao qual assistia a necessidade frequente de racionalização da medicação.

Aos farmacêuticos do Hospital dos Marmeleiros cabia essencialmente a verificação e reposição de desinfetantes, dietas e soros, por andar, enquanto ao farmacêutico responsável pela rede de frio, competia-lhe fazer a monitorização dos registos de temperatura dos equipamentos da rede de frio nos Serviços Farmacêuticos. Este avaliava diariamente a temperatura dos mesmos e o cumprimento de procedimentos inerentes ao armazenamento de produtos termolábeis [8].

Por fim, o meu último dia nos Serviços Farmacêuticos do HNM foi passado com um farmacêutico do serviço de Distribuição, a quem estava atribuída a tarefa de compilar todos os avisos de segurança emitidos pelo INFARMED ou laboratórios fornecedores, num documento partilhado digitalmente com outros profissionais de saúde.

3. Exemplos de atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 – Dispensa de medicamentos em regime de ambulatório: Medicação anti-VIH

Contextualização: A dispensa de medicamentos em regime de ambulatório pelos Serviços Farmacêuticos Hospitalares prende-se com a necessidade de assegurar a dispensa de medicamentos quando estes não podem ser assegurados por farmácias comunitárias, ou mais frequentemente se relaciona com a responsabilidade de vigiar certas patologias e terapêuticas prescritas em unidades de saúde diferenciadas pelas características das próprias, potencial carga tóxica dos fármacos envolvidos e respetivo valor económico [9].

A atividade seguinte teve por base a deslocação de uma doente com VIH ao serviço de ambulatório, que se apresentou com uma prescrição de uma associação de emtricitabina 200 mg, tenofovir alafenamida 25 mg e dolutegravir 50 mg, bem como a explicação do esquema posológico correto a adotar, por parte do farmacêutico hospitalar.

Intervenção/Desenvolvimento: Entre os regimes de terapia antirretroviral (TARV) recomendados a adultos “naïves”, ou seja, adultos que estão a iniciar a toma de antirretrovirais, a combinação de dois inibidores da transcriptase reversa, como a emtricitabina e o tenofovir, com um inibidor da integrase é o esquema terapêutico preferencial. Em particular, favorece-se o uso do dolutegravir ou bictegravir como inibidores da integrase de primeira escolha, devido às suas elevadas barreiras genéticas, o que permite aumentar a resistência do regime [10]. Isto é, a população viral no organismo do doente teria de sofrer um elevado número de mutações críticas para poder neutralizar a atividade anti-VIH do dolutegravir, e assim fazer deste tratamento ineficaz [11]. Uma outra vantagem do seu uso em detrimento de outros é a garantia de uma supressão viral mais rápida [10]. Por seu turno, o farmacêutico perguntou à doente se era a primeira vez que tomava aquela medicação, ao qual a doente respondeu que não, incluindo na sua resposta que tomava diariamente um comprimido de emtricitabina/tenofovir alafenamida e dois comprimidos de dolutegravir. Perante aquele relato, e após consulta da indicação posológica do médico para o dolutegravir, o farmacêutico apercebeu-se de que este medicamento não estaria a ser tomado corretamente. O farmacêutico hospitalar fez então questão de explicar à utente como deveria fazer a toma daí em diante: 1 comprimido por dia quer de emtricitabina/tenofovir alafenamida, quer de dolutegravir, com ou sem alimentos [11][12]. Dispensou-lhe apenas uma embalagem de dolutegravir e agendou-lhe uma consulta com o médico do serviço de doenças infectocontagiosas, que havia feito a prescrição. Ainda que a experiência relativa à sobredosagem com dolutegravir seja limitada, presume-se que nesta situação estaria associada a uma maior probabilidade de ocorrência de reações adversas, como náusea, diarreia e cefaleia [12]. Existe também a possibilidade de que sendo o dolutegravir um inibidor potente do transportador renal OCT (transportador de catiões orgânicos) 2, se possa dar uma acumulação de creatinina. Isto em conjunto com o potencial nefrotóxico tenofovir alafenamida pode acelerar uma situação de comprometimento renal em caso de uma overdose [13][14].

Crê-se que na base do não entendimento da doente tenha estado uma alteração de esquema terapêutico, em que o inibidor de integrase original seria o raltegravir, cuja toma é de dois comprimidos diários [15]. É ainda possível que na origem desta mudança esteja o facto do médico prescriptor achar que a doente beneficiaria de uma simplificação ou reforço de regime, motivado por uma pobre adesão terapêutica [10].

Conclusão: O papel do farmacêutico hospitalar não se pode limitar à dispensa do medicamento na dose e condições apropriadas. A par da transmissão de informação sobre o uso correto dos medicamentos, ou por oral, ou por escrito, aquando da sua dispensa, deve haver um esforço para prevenir, identificar e resolver problemas relacionados com a utilização dos mesmos. No caso do caso dos antirretrovíricos isto acaba por assumir um papel preponderante no controlo da epidemia do VIH e diretamente influir na melhoria do prognóstico e da qualidade de vida do doente.

3.2. Atividade 2 – Dispensa de fentanilo para o serviço de Pediatria do HNM e para o HJA

Contextualização: Os psicotrópicos e estupefacientes são substâncias que atuam diretamente no sistema nervoso central (SNC), podendo, por isso, ser usados quer como depressores, quer como estimulantes no tratamento de doenças que dizem respeito aos fóruns psiquiátrico e oncológico, ou em outras situações clínicas que requeiram uma forte analgesia. Contudo, o facto de muitas vezes estarem associados a atos ilícitos é algo que justifica o seu controlo apertado pelas autoridades competentes. Numa linha de pensamento similar, o risco de habituação, e até mesmo a dependência física ou psíquica que podem induzir, fazem com que sejam das substâncias mais controladas em todo o mundo, daí ser crucial a sua monitorização nos circuitos clínicos e que o seu uso esteja em conformidade com as indicações médicas [16].

Intervenção/Desenvolvimento: Precisamente por exigirem legislação própria, mais concretamente o Decreto Regulamentar nº61/94 e a Portaria nº981/98, os Serviços Farmacêuticos do HNM têm de ser capazes de garantir a correta utilização, distribuição e controlo efetivo de psicotrópicos e estupefacientes. Para esse fim, nos Serviços Farmacêuticos existem cofres fechados, que são de acesso exclusivo dos farmacêuticos, e em que um farmacêutico é o responsável pelo controlo da prescrição, administração e registo informático destas substâncias controladas no Atrium [5].

O fentanilo, a par da morfina, é das substâncias psicotrópicas mais regularmente dispensadas nos Serviços Farmacêuticos. Pertencendo à classe dos analgésicos opioides, o fentanilo é usado principalmente em situações de analgesia e sedação, em que atua como um agonista dos recetores μ opioides [17].

Nesta atividade em particular, a dispensa de fentanilo iniciou-se com a sua requisição aos Serviços Farmacêuticos, por intermédio do anexo X. Após ter sido dado o registo de entrada em sistema informático pelo serviço de Pediatria do HNM, procedi a validar a sua requisição, sob supervisão do farmacêutico responsável. O enfermeiro chefe do serviço de Pediatria dirigiu-se então aos Serviços Farmacêuticos acompanhado do anexo X semipreenchido, tendo os dois profissionais de saúde procedido à sua assinatura. Findo este processo, o enfermeiro procedeu então à arquivação do original do anexo X no processo clínico do doente, ficando na posse do farmacêutico a cópia do referido documento. Similarmente, nesse dia também foi dispensado o mesmo fármaco para o HJA. Nesta situação, o fentanilo foi rececionado pelo enfermeiro-chefe, estando acompanhado do anexo X já rubricado pelo farmacêutico responsável [5]. No dia seguinte foi rececionado nos Serviços Farmacêuticos o duplicado do anexo X, já assinado pelo enfermeiro.

Conclusão: O uso de psicotrópicos e estupefacientes para fins ilícitos obriga ao seu controlo apertado durante o circuito de distribuição destes medicamentos. Não obstante, são dotados de uma capacidade analgésica impressionante, e, portanto, são de uso extremamente importante em situações clínicas caracterizadas por dores muito intensas. Por este motivo, o farmacêutico exerce um papel chave no controlo destes medicamentos, representando o último bastião na dispensa e uso corretos de psicotrópicos e estupefacientes.

3.3. Atividade 3 – Esclarecimento acerca do modo de administração de injetáveis e elaboração de um Guia de Nutrição Parentérica para a Unidade de Produção

Contextualização: Motivado por um panorama em que o aparecimento de novos fármacos e desenho de novas terapêuticas, as quais cada vez mais complexas, acrescem à vasta informação disponível, o objetivo do Centro de Informação do Medicamento (CIM) do HNM é de garantir que haja uma triagem da mesma. Com isto é possível responder de uma forma concreta, correta e em tempo útil, às questões colocadas sobre medicamentos, dispositivos médicos e outros produtos farmacêuticos pelos profissionais de saúde envolvidos na sua utilização [18].

Intervenção/Desenvolvimento: O contacto telefónico é o meio preferencial para a veiculação de informação pelo farmacêutico aos restantes profissionais de saúde no Hospital Dr. Nélio Mendonça.

Uma destas situações envolveu o esclarecimento de uma dúvida relativamente à via de administração a usar, aquando da manipulação da ceftazidima. Em concreto, o enfermeiro que contactou a farmacêutica do CIM, pretendia saber se podia realizar a administração daquele antibiótico por via intramuscular (IM), quando normalmente estava habituado a fazê-la por via intravenosa (IV). Perante esta situação, a solução passou pela consulta rápida do resumo das características do medicamento (RCM) do fármaco em questão (Tabela 2).

Tabela 2. Quantidade de solvente a adicionar para a preparação de uma solução injetável de ceftazidima e as concentrações aproximadas dessa solução [19]

CEFTAZIDIMA	Solvente para injeção IM		Solvente para injeção IV	
	Quantidade de diluente a adicionar (mL)	Concentração aproximada (mg/mL)	Quantidade de diluente a adicionar (mL)	Concentração aproximada (mg/mL)
500 mg	1,5	260	5,0	90
1 g	3,0	260	10,0	90
2 g	---	---	10,0	170

Foi então dada uma resposta positiva ao enfermeiro, alertando-o para o facto de que se pretendesse fazer a injeção IM de 1000 mg de medicamento teria de fazer a reconstituição do antibiótico com apenas 3,0 mL de diluente, ao invés dos tradicionais 10,0 mL, caso fizesse uma administração IV.

Um outro exemplo da interação farmacêutico – enfermeiro ao nível do CIM passou pela elaboração de um documento relativo ao modo de administração e preparação duma solução injetável de cetamina, por pedido dos serviços de enfermagem.

A cetamina é um fármaco usado para a indução da anestesia geral, podendo ser usado em monoterapia, ou em combinação com outros fármacos. O seu perfil farmacoterapêutico permite a sua utilização com segurança em indivíduos com pelo menos 3 meses de idade, havendo uma dose de indução e uma dose de manutenção específicas que devem ser conhecidas pelos profissionais de saúde encarregues da sua administração. As vias de administração possíveis variam entre a injeções IM e IV, e a perfusão intravenosa. Igualmente, deve ser assegurado o controlo de qualidade

na sua preparação, não só de um ponto de vista organolético, mas também da vertente de certas interações medicamentosas que podem acontecer, e assim afetar a qualidade da anestesia fornecida. Instruir os doentes, que se preparam para procedimentos envolvendo o uso de cetamina, de que o procedimento tem de ser feito em jejum, deve ser também uma prioridade dos profissionais de saúde que recorrem à sua terapêutica, assim como estar ciente que a dose usada de anestésico pode ter de ser ajustada, caso os doentes sejam crianças, idosos ou insuficientes hepáticos [20][21]. No anexo 1, está presente o documento supracitado, em que a pedido do serviço de enfermagem foi dado um enfoque à preparação da solução injetável de cetamina para perfusão intravenosa, assim como às instruções de utilização da mesma.

Por último, e motivado pela vontade do núcleo farmacêutico em personalizar cada vez mais o tipo de nutrição parentérica em função das características do doente, foi proposto a construção de um guia de nutrição que contemplasse as situações clínicas mais frequentemente implicadas na necessidade de alimentação por via parenteral. Neste sentido deu-se primazia a doentes sujeitos a cirurgia, doentes em estado crítico, doentes oncológicos, doentes com síndrome do intestino curto e doentes com doença inflamatória intestinal, que inclui quadros clínicos de Doença de Crohn e colite ulcerosa. Para cada uma destas categorias procurou-se, então, saber as suas exigências nutricionais diárias de calorias, lípidos, proteína e de glucose, sem deixar de contemplar as necessidades hídricas de cada doente a realizar nutrição parentérica, sendo aqui crucial o controlo do aporte e perdas de água. O aporte diário de oligoelementos, bem como de vitaminas, quer fossem elas de natureza hidrossolúvel, quer de natureza lipossolúvel, foram também tidos em conta e comparados com os multivitamínicos e soluções de eletrólitos usados pela Unidade de Produção na elaboração de bolsas de nutrição parentérica. A título de exemplo, tendo o farmacêutico do HNM conhecimento das exigências calóricas determinadas por certa patologia, bem como de fatores como o peso e idade do doente, mais fácil tornar-se-á a escolha entre o Esquema 1 (800 Kcal), Esquema 2 (1300 Kcal) e Esquema 3 (1600 kcal). No anexo 2 encontra-se o guia de nutrição parentérica referido anteriormente, ao qual servem de base não só manuais de nutrição parentérica elaborados por outros hospitais, como também recomendações das autoridades americana e europeia no campo da nutrição artificial: a ASPEN (*American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*) e a ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*).

Conclusão: A boa relação entre o farmacêutico e outros profissionais no meio de saúde é fundamental para se conseguirem ganhos em saúde. Poder facultar e ter acesso a informação objetiva, independente e prontamente, permite trabalhar a articulação entre profissionais dentro do campo farmacêutico e mesmo fora dele, de maneira a ser possível garantir terapêuticas eficazes, seguras e económicas.

Parte 1.

Secção B - Farmácia Comunitária



Farmácia dos Mares

2 de maio – 31 de agosto

1. Contextualização do estágio curricular em Farmácia Comunitária

A Farmácia dos Mares (FM) está situada na freguesia de Lavra, do concelho de Matosinhos. Apesar do corpo profissional da FM estar completamente habilitado para responder aos pedidos dos mais variados grupos de utentes, o perfil do doente predominante corresponde ao do habitante local, o qual dadas as características demográficas de Lavra se caracteriza na sua larga maioria como sendo envelhecido.

Do corpo profissional suprarreferido fazem parte uma equipa composta por quatro farmacêuticos e um técnico de Farmácia. A Dr.^a Carina Soares Reais exerce a sua atividade na condição de diretora técnica, sendo adjuvada pela Dr.^a Tânia Mateus, à qual está atribuída a função de farmacêutica adjunta, pelos farmacêuticos Dr. Luís Oliveira e Dr. José Luís Pereira, e pela técnica de farmácia Dr.^a Joana Carvalho. Uma vez que a FM se encontra de serviço das 8:30h às 20:00h em dias de semana, cada farmacêutico realiza, por regra, oito horas diárias de trabalho, por via de um sistema rotativo de turnos. A farmácia também se encontra aberta ao público em fins de semana, mas apenas ao sábado, em que funciona das 9:00h às 19:00h. Em situações excecionais, e sempre que assim esteja definido pela Associação de Farmácias Portuguesas, a FM disponibiliza serviços noturnos, nos quais a um farmacêutico é delegada a tarefa de realizar o atendimento de utentes que procurem a farmácia entre as 22:00h e as 9:00h do dia seguinte. A destacar que a FM tem como sistema informático o programa *Winphar*®, que é uma ferramenta essencial ao exercício da profissão farmacêutica, nomeadamente no que diz respeito à receção, preparação de encomendas e atendimento do utente. Na Figura 2 encontram-se os processos inerentes ao funcionamento da FM.

Deste modo, o estágio curricular a seguir descrito teve lugar na Farmácia dos Mares, iniciando-se no dia 2 de maio e tendo terminado no dia 31 de agosto de 2023. A sua orientação esteve a cargo da Dr.^a Carina Soares Reais, diretora técnica.

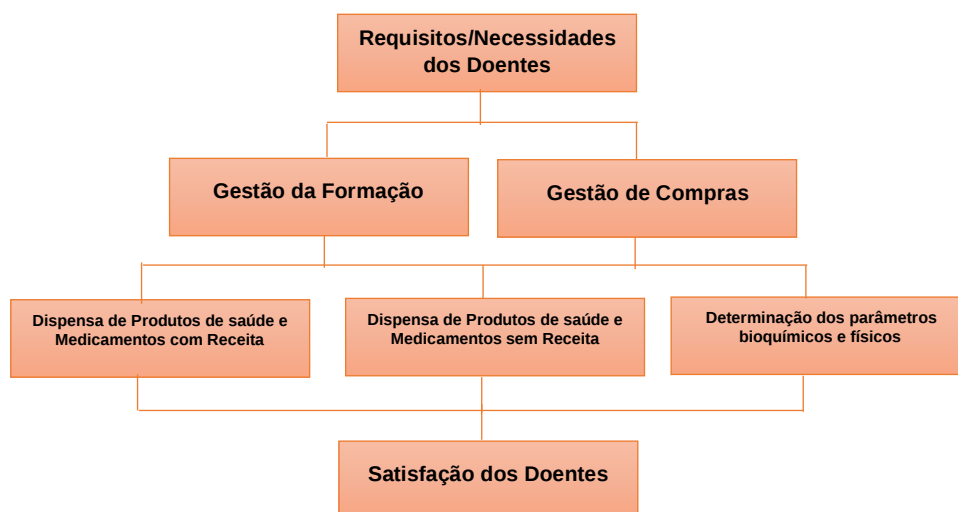


Figura 2. Sequência e interação de processos na Farmácia dos Mares [22]

2. Cronograma e explicação das atividades desenvolvidas

Tabela 3. Cronologia das áreas de estágio frequentadas na Farmácia dos Mares

<u>Áreas de Estágio</u>	Maio	Junho	Julho	Agosto
Receção e conferência de encomendas	✓	✓	✓	✓
Devoluções de medicamentos	✓	✓	✓	✓
Regularização de notas de devolução			✓	✓
Dispensa de medicamentos	✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros físicos	✓	✓	✓	✓
Determinação de parâmetros bioquímicos		✓		
Controlo de temperatura e humidade	✓	✓	✓	✓
Controlo dos prazos de validade		✓		✓
Recolha de medicamentos VALORMED			✓	✓
Realização de encomendas	✓	✓	✓	✓
Faturação do receituário			♦	♦

✓: Realizado com supervisão; ♦: Observado

Durante o meu tempo de estágio na FM tive a oportunidade de realizar as atividades que constam na tabela 3.

Com o intuito de garantir que eu me familiarizasse com os medicamentos e produtos farmacêuticos vendidos em farmácia comunitária, a equipa da FM achou por bem que eu iniciasse o meu estágio no *back office*, ensinando-me como proceder à receção de encomendas no sistema informático. Por isso, até ao fim do meu estágio, sempre que chegava uma nova encomenda à farmácia, era eu quem tomava a iniciativa de fazer a sua receção, e conferir os seus produtos. Diariamente, a FM recebia encomendas em banheiras seladas acompanhadas das respetivas faturas no seu interior de dois dos seus principais fornecedores: a Cooprofar e a Plural. As banheiras que continham produtos de frio ou estupefacientes vinham identificadas como tal. Todos os medicamentos e produtos farmacêuticos rececionados eram arrumados nos locais a que pertenciam de acordo com o método FEFO (First-Expire, First-Out), ou seja, as embalagens mais antigas eram colocadas à frente das recém-rececionadas, para que fossem escoadas primeiro. Os estupefacientes e psicotrópicos eram guardados num armário fechado com chave. Uma vez que na Farmácia dos Mares, os pedidos para medicamentos manipulados eram poucos, era solicitada a sua preparação a outra farmácia – a Farmácia Guarani – que os encaminhava para a FM.

Depois de feita a receção e conferência de medicamentos, dirigia-me para o balcão da farmácia, onde procurava atender os clientes que não podiam ser atendidos pelos farmacêuticos de serviço, por motivos de indisponibilidade. Aqui tive a oportunidade de dispensar medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM), através da leitura de prescrições médicas, e de realizar o processo de indicação farmacêutica, com a dispensa de medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Neste último caso, antes de fazer a dispensa, expunha a problemática a um dos farmacêuticos, e sugeria-lhe o produto que, naquela situação, eu dispensaria. Na FM existe uma máquina que permite a um doente se pesar e medir a sua altura, Índice de Massa Corporal (IMC)

ou pressão arterial, mediante a colocação do montante necessário. Frequentemente acompanhava estes doentes até essa máquina, e no fim da medição, explicava-lhes os valores obtidos. A situação mais recorrente prendia-se com a interpretação dos valores de pressão sistólica e diastólica.

As determinações da glicémia, colesterol total e triglicérideos eram realizadas com recurso a aparelhos específicos para cada um destes parâmetros bioquímicos, tiras reativas da mesma marca do aparelho e lancetas esterilizadas para a punção capilar, sendo feitas no gabinete da farmácia.

Mensalmente era retirada uma lista do sistema com os produtos cuja validade se encontrava a terminar dentro de 2 meses. Procedia-se então à separação destes e tratava-se de os enviar ao armazenista ou ao representante de vendas do laboratório respetivo. Algum tempo depois era enviada à farmácia a nota crédito dos mesmos, que eu procedia a regularizar. Outras situações que motivaram a devolução de produtos diziam respeito a produtos recém-chegados que se encontravam danificados, não constavam da encomenda pedida ou que apresentavam um preço inativo. Durante o meu tempo de estágio, esta última situação deu-se duas vezes, obrigando ao contacto telefónico com o armazenista para se exigir a respetiva nota de crédito.

As encomendas da FM eram efetuadas diariamente 2 vezes por dia, de forma a satisfazer as necessidades diárias de stock, ou atender a qualquer pedido de medicação ou produto de saúde, por parte do utente, que não existisse normalmente no stock da farmácia. Na realização destas encomendas foi preciso jogar com o stock mínimo e máximo de cada produto, e avaliar o seu consumo mensal antes de se proceder com a encomenda.

Na farmácia eram também entregues medicamentos que por não serem usados ou estarem fora de validade eram colocados em contentores próprios, fornecidos pela empresa VALORMED. Estes, após estarem cheios, eram selados, sendo recolhidos pelos armazenistas e entregues na VALORMED.

De forma a garantir que medicamentos e outros produtos mantivessem as suas propriedades físico-químicas, uma das minhas tarefas passou por monitorizar os valores de humidade e temperatura captados pelos 4 sensores colocados na zona frontal da farmácia, junto às gavetas dos medicamentos, no frigorífico e na zona de receção de encomendas. Embora não tivesse realizado a faturação do receituário, pude testemunhar a sua elaboração por dois dos farmacêuticos. Esta atividade acontece no início de cada mês, e envolve agrupar receitas do mês anterior para se proceder à emissão da fatura que será paga pelo Sistema Nacional de Saúde (SNS).

Os procedimentos inerentes a estas atividades são expressos no manual de procedimentos da FM [23].

3. Atividades desenvolvidas

3.1. Atividade 1 – Indicação Farmacêutica de Anti-Helmínticos

Contextualização: Os anti-helmínticos ou “remédios das bichas”, como são habitualmente designados pelos doentes que se dirigem às farmácias, são fármacos, que, tal como o nome indica, se destinam ao tratamento de infeções causadas por helmintas. Deste grupo de vermes parasitas fazem parte os nemátodes, os céstodes e os trematódes [24]. Em Portugal, existem poucos estudos relativos à prevalência de parasitoses intestinais. Contudo, parece haver uma indicação de que a taxa de parasitismo intestinal portuguesa seja baixa, tendo como principais agentes etiológicos os helmintas, dos quais se destaca o nemátode *Trichuris trichiura*. Crê-se, por isso, que a utilização indiscriminada de anti-helmínticos em desparasitações generalizadas e rotineiras, que remontam às décadas de 70 e 80, bem como a melhoria das condições de higiene e saneamento que se assistiram em Portugal, em muito tenham contribuído para a sua redução [25].

A atividade aqui descrita surgiu na sequência de uma dispensa de mebendazol a uma doente após esta ter relatado a presença de vermes nas suas fezes.

Intervenção/Desenvolvimento: Perante tal situação, foi perguntado à doente em questão o número de membros do seu agregado familiar, pois sendo os helmintas transmitidos por via fecal-oral, é provável que a infeção tenha resultado da ingestão de alimentos ou água contaminados, ou então do contacto com objetos, também eles contaminados com os ovos do parasita [25]. Uma vez que a doente respondeu que habitava com mais três indivíduos em casa, perfilava-se, desse modo, a necessidade de proceder a uma desparasitação coletiva.

De entre os anti-helmínticos não sujeitos a receita médica em território português encontram-se alguns pertencentes à subclasse dos benzimidazoles, nomeadamente o mebendazol e o flubendazol [26]. Estes fármacos atuam inibindo a polimerização de microtúbulos devido à sua elevada afinidade para β -tubulina parasitária, da qual resulta a destruição das células do parasita, culminando com a morte do mesmo [24].

Assim, foi-lhe feita a dispensa de quatro embalagens de mebendazol em duas formas farmacêuticas diferentes: comprimidos e suspensão oral. Embora a doente preferisse comprimidos, a inclusão da suspensão oral ficou-se a dever às duas crianças com menos de 12 anos com quem habitava, por necessidade de se cumprir as indicações posológicas presentes no RCM do medicamento. A indicação terapêutica prosseguiu com a comunicação das instruções: durante três dias teria de fazer a toma de 2 comprimidos diários (um de manhã e outro à noite), enquanto às crianças teriam de ser dados 10 mL diários de suspensão oral de mebendazol (5 mL de manhã e 5 mL à noite) [27].

Conclusão: Apesar do número de parasitoses intestinais ser baixo, devido à melhoria das condições socioeconómicas dos portugueses, ainda se constata que a contaminação cruzada decorrente da manipulação errada de alimentos motiva a busca de antiparasitários. Alternativas ao albendazol (MSRM) podem ser encontradas pelos farmacêuticos, que através de instruções claras

e objetivas podem otimizar a terapêutica do doente, e com isso fazer com que as farmácias ganhem uma vantagem competitiva face às grandes superfícies comerciais, onde este tipo de medicamentos também é vendido.

De realçar que a doente também foi inquirida sobre a presença de animais domésticos em sua casa. Caso os tivesse, teria sido recomendável encaminhá-la a um veterinário para uma eventual prescrição de praziquantel ou fembendazol, que são anti-helmínticos sujeitos a receita médico-veterinária.

3.2. Atividade 2 – Diarreia associada a antibióticos

Contextualização: Mesmo sendo dos fármacos mais prescritos em todo o mundo, é frequente o uso de antibióticos implicar a ocorrência de diarreia, devido à perturbação do funcionamento normal da microbiota gastrointestinal [28]. A depleção gradual da microbiota tradicional vai criando, assim, oportunidades para o desenvolvimento de agentes patogénicos, como o *Clostridium difficile* [29]. Dos doentes a realizar antibioterapia cerca de 5-35% experencia diarreia, ou diarreia associada a antibióticos [28]. Na origem deste fenómeno acredita-se que esteja o uso de antibióticos de largo espetro de reduzida absorção, como a clindamicina, as cefalosporinas cefixima e ceftriaxona e ainda a associação de amoxicilina com ácido clavulânico [29].

A presente atividade teve por base o aconselhamento farmacêutico a uma doente que se deslocou à farmácia com queixas de diarreia após a toma de amoxicilina – ácido clavulânico.

Intervenção/Desenvolvimento: Em primeiro lugar, começou-se por acalmar a doente na sua insistência em querer abandonar a antibioterapia devido àquela reação adversa, relembrando-a de que o não cumprimento da terapêutica poderia agravar o seu quadro infeccioso. De seguida, priorizou-se a recomendação de um probiótico, sendo-lhe explicada respetivamente a posologia e modo de atuação.

Os probióticos são muitas vezes prescritos em situações de diarreia associada a antibióticos, devido ao seu efeito modulador da composição e função da microbiota intestinal [29]. São microrganismos vivos, que podem ser administrados oralmente, sob a forma de cápsulas, leites fermentados e pós, acreditando-se serem capazes de aderir ao epitélio gastrointestinal, e recolonizá-lo [28].

Uma das características do uso de antibióticos é o seu impacto no panorama metabólico intestinal. Uma dessas alterações inclui uma redução na biossíntese de aminoácidos de cadeia curta, que são o produto final do metabolismo de carboidratos pela microflora intestinal. A rápida absorção de aminoácidos de cadeia curta pelo cólon resulta numa estimulação da absorção de água e de cloreto de sódio, o que reduz o risco de diarreia. Os probióticos podem, assim, contribuir para um aumento dos níveis de aminoácidos de cadeia curta, através da sua própria produção de ácidos orgânicos como o acetato, o butirato e o propionato, os quais podem contribuir para uma diminuição do pH e níveis de oxigénio intestinais, ou constituir um substrato à síntese de aminoácidos de cadeia curta por parte de outros membros da microbiota. A sua presença pode ainda ajudar a reduzir a quantidade de carboidratos não digeridos no intestino, diminuindo a probabilidade de diarreia ocasionada por alterações dos gradientes osmóticos [29].

A toma de antibióticos é também conhecida por perturbar o processo de modificação bacteriana de ácidos biliares do lúmen intestinal, resultando numa diminuição de ácidos biliares secundários e terciários. Por conseguinte, regista-se um aumento de ácidos biliares primários – compostos que inibem a função dos transportadores iónicos epiteliais – e da suscetibilidade a patógenos como *C. difficile*. Por sua vez, os probióticos podem se revelar úteis na sua capacidade de modificação direta destes ácidos biliares. Em concreto, espécies dos géneros *Lactobacillus* e

Bifidobacterium, possuem no seu arsenal enzimático hidrolases de sais biliares, que são capazes de os desconjugar, e assim permitir a sua transformação nas versões secundária e terciária pela microbiota [29].

Crê-se também que os probióticos possam ter um efeito protetor da integridade da mucosa intestinal, possivelmente através do aumento da transcrição de genes que codificam para proteínas de junções de oclusão, como já observado em estudos que envolveram os géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium*. Ou, por outro lado mitigar a ativação de vias pró-inflamatórias causada pela toma de antibióticos a longo prazo, podendo ter por isso um efeito imunomodulador [29].

Importa referir que à doente foram também recomendadas um conjunto de medidas não farmacológicas, nomeadamente que ingerisse muita água, para colmatar a perda de fluidos e eletrólitos, e alimentos ricos em amido, como o arroz, massa e batata cozidas. Em sentido contrário, foi-lhe dito que evitasse bebidas cafeinadas e alcoólicas, assim como alimentos com muita gordura, picantes e o consumo de leite [30].

Embora haja evidência do papel dos probióticos na prevenção de diarreia associada a antibióticos, não é possível dizer com clareza quais os mecanismos responsáveis por esse efeito protetor. Se se considerar que este tipo de diarreia é o resultado da combinação de vários fatores, como a diminuição de aminoácidos de cadeia curta e a acumulação de carboidratos e ácidos biliares primários no intestino, também os efeitos dos probióticos serão multifatoriais, e dependerão de estirpe e hospedeiro [29]. Segundo resultados duma meta-análise, espécies pertencentes aos géneros *Lactobacillus* e *Bifidobacterium* encontram-se entre as que demonstraram uma maior capacidade protetora [28], sendo precisamente essas, as que melhor estão representadas no produto que foi dispensado [31].

Conclusão: Embora esteja clinicamente provado que a toma de antibióticos constitui um fator de risco para o desenvolvimento de diarreia, é importante alertar os doentes que se encontrem a fazer antibióterapia para a possível ocorrência desta reação adversa, de forma a minimizar abandonos da terapêutica, que põem em causa a resolução da infeção. Uma forma de mitigar essa diarreia, enquanto a antibióterapia prossegue, seria, por exemplo, através do uso concomitante de um probiótico.

3.3. Atividade 3 – Revisão de medicação: Sinvastatina e Atorvastatina

Contextualização: O aumento gradual do envelhecimento da população portuguesa, acoplado da necessidade de polimedicação por instalação de comorbilidades, faz com que, para o doente idoso, saber gerir a informação sobre os medicamentos que usa seja uma tarefa complicada, elevando, assim o risco de comprometimento da terapêutica. Por esta razão, a disponibilidade das farmácias em oferecer serviços de revisão de medicação constitui um passo importante na promoção da efetividade e segurança dos medicamentos tomados. Através de uma revisão da medicação é possível ao farmacêutico detetar problemas relacionados com medicamentos (PRMs), e por intermédio de um conjunto de intervenções, minimizar a ocorrência de desfechos clínicos indesejados, ou seja, prevenir resultados negativos associados à medicação [32].

A ida à farmácia de uma doente idosa, claramente confusa sobre como tomar a sua medicação serviu de pretexto a uma intervenção farmacêutica, e consequentemente à atividade descrita.

Intervenção/Desenvolvimento: Foi então solicitado à doente que trouxesse toda a sua medicação à farmácia, juntamente com as receitas eletrónicas que ainda tivesse. A utente atendeu ao pedido, apresentando-se no dia seguinte na farmácia pelo início da manhã. Conduziu-se uma revisão de medicação simples, em que somente através de uma análise do historial farmacoterapêutico é possível identificar problemas como interações medicamentosas preocupantes, duplicações terapêuticas, efeitos adversos associados a prescrições em cascata e situações de pobre adesão terapêutica [32].

A situação que mais chamou a atenção prendeu-se com a receita eletrónica mais recente da doente. Nela estava uma prescrição de atorvastatina, que já tinha sido aviada quase na sua totalidade, juntamente com uma nota do médico prescriptor, que dizia “substitui a sinvastatina”. De imediato, e segurando a embalagem de sinvastatina que a doente trouxera, procedeu-se a perguntar se ela ainda tomava àquele medicamento, ao qual esta respondeu positivamente. Ou seja, a utente encontrava-se a fazer a toma concomitante de atorvastatina e sinvastatina.

Dos antilipidémicos usados no tratamento de doenças cardiovasculares, que são a principal causa de morte em Portugal, estão fármacos pertencentes à classe farmacoterapêutica das estatinas, da qual a sinvastatina e a atorvastatina são exemplos. Esta classe representa a primeira linha terapêutica na redução do colesterol LDL [33]. Sendo capazes de inibir seletivamente a Hidroxi-metilglutaril coenzima A redutase (HMG-CoA redutase), enzima para a qual têm maior afinidade do que o próprio substrato natural, as estatinas são capazes de limitar um passo chave na biossíntese do colesterol, e assim reduzir as suas concentrações no fígado. Como resultado há um aumento na expressão dos recetores LDL nas membranas celulares de hepatócitos, originando uma maior retirada do colesterol LDL em circulação no sangue [34].

A mudança de estatina, de acordo com normas da Direção Geral De Saúde, coloca-se quando os objetivos terapêuticos não são alcançados, sendo por isso, priorizado o uso de estatinas mais potentes [33]. Como a IC_{50} da sinvastatina para a HMG-CoA redutase é maior do que a da atorvastatina, a sinvastatina é, portanto, menos potente do que o outro fármaco, [34] logo menos

eficaz no tratamento de dislipidemias. Convém ainda salientar que a toma de inibidores da HMG-CoA está associada, mesmo que raramente, ao desenvolvimento de mialgias, miopatias e miosites, que poderão progredir para rabdomiólise [35]. Sendo assim, seria de esperar que a toma concomitante de duas estatinas aumentasse a probabilidade de ocorrência deste efeito.

A revisão da medicação terminou apenas com a deteção de um problema de duplicação terapêutica, voltando-se a explicar à doente como fazer uso correto da sua medicação, e mostrando-se disponibilidade para esclarecimento de dúvidas que possam surgir.

Conclusão: Garantir que o doente está ciente do esquema posológico que deve seguir é crucial para o sucesso de qualquer terapêutica. Na eventualidade de não haver esse entendimento inicial, um esforço coletivo deve ser feito, quer da parte do doente, em procurar apoio, quer da parte dos profissionais de saúde envolvidos na escolha, acompanhamento e dispensa dessas terapêuticas, em fornecer esse apoio. Existem evidências de que o processo de revisão de medicação tem vindo a contribuir para uma redução de PRMs especialmente em idosos [32], pelo que a intervenção do farmacêutico se denota fulcral na aquisição de melhores resultados em saúde.

Parte 2.

Temas de desenvolvimento

Tema 1: Exploração dos análogos do GLP-1 aprovados pela EMA para uso exclusivo em regimes de emagrecimento

1. Introdução

A obesidade é uma doença crónica que se caracteriza pelo excesso de tecido adiposo [36], e que assume, atualmente, no panorama global, um importante foco de preocupação, devido ao seu impacto nas taxas de mortalidade e de morbilidade [37]. É geralmente avaliada através do cálculo do IMC no qual intervêm o peso e altura do doente, sendo que para adultos (idade > 18 anos) que apresentem um IMC compreendido entre 25,0 e 29,9 kg/m² se considera terem excesso de peso, enquanto um IMC superior a 30,0 kg/m² dá a entender que se está na presença de um indivíduo adulto obeso [38].

À obesidade estão associadas o desenvolvimento de múltiplas complicações, decorrentes da instalação de outras doenças crónicas, tais como a hipertensão, dislipidemia, doença cardiovascular, cancro e de diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2) [39]. Pode ser também responsável pelo aparecimento de osteoartrite [40], de doenças respiratórias, como a apneia do sono [41], e de problemas de saúde mental, nomeadamente depressão e ansiedade [42].

Um estudo da OMS (Organização Mundial de Saúde) publicado em 2022 revela que cerca de 60% dos adultos europeus têm excesso de peso ou sofrem de obesidade, o que faz com que a região europeia da OMS tenha a segunda maior prevalência de adultos obesos, perdendo apenas para a região das Américas da OMS. Segundo estes dados, a prevalência é maior nos homens (63%) do que nas mulheres (54%), e em países do Leste Europeu e do Mediterrâneo. Parece existir uma barreira educacional, em que indivíduos de uma educação inferior apresentam uma maior prevalência de obesidade, mas também uma barreira económica, já que é nos países de maiores rendimentos onde se registam os valores mais altos. Igualmente alarmante é o facto de nenhum Estado-membro parecer conseguir concretizar a meta de travar o aumento da obesidade, que se encontra definida para 2025 [43]. Em Portugal configura-se um quadro praticamente similar, com um relatório do INE (Instituto Nacional de Estatística) de 2019 evidenciar que cerca de 55,6% da população adulta portuguesa revela ter excesso de peso ou obesidade [44].

Por outro lado, e mesmo que sejam pequenas, as perdas de peso trazem aos doentes melhorias significativas no seu estado de saúde. De facto, até mesmo uma diminuição de 5% na massa corporal é capaz de reduzir os níveis de pressão arterial, de triglicédeos e aumentar a sensibilidade à insulina [45]. Por esta razão autoridades no campo da gestão da obesidade recomendam que se deva promover no mínimo uma redução de 10% do peso do indivíduo obeso ou do indivíduo com excesso de peso [46].

De maneira a salvaguardar este objetivo, uma das intervenções possíveis poderia passar pela combinação da adoção de estilos de vida saudáveis com a toma de agentes para a perda de peso [46]. Entre esses agentes estão os análogos do GLP-1 (glucagon-like peptide-1), que foram inicialmente desenvolvidos para o tratamento da DM2, mostrando ser eficazes não só na redução da glucose sérica, mas também na perda de peso. Este último efeito foi então explorado pela indústria farmacêutica no sentido de diversificar a panóplia de medicamentos usados para combater

a obesidade e o excesso de peso, culminando com a comercialização do liraglutido 3,0 mg e do semaglutido 2,4 mg para uso em regimes de emagrecimento [47].

2. Medicamentos usados no tratamento farmacológico da obesidade

A primeira abordagem no controlo da obesidade passa pela adoção de medidas não farmacológicas, em que se inserem a prática de exercício físico, hábitos alimentares saudáveis e alterações comportamentais, nomeadamente a nível do sedentarismo. Todavia, a adesão a este tipo de intervenções tende a ser baixa, e consegue apenas perdas muito modestas de peso [48]. Por este motivo, existem guidelines que recomendam que caso não se consiga atingir a perda de peso pretendida, se proceda a uma intervenção farmacológica [49]. Na base da farmacoterapia escolhida (Tabela 4) devem assentar três pilares essenciais: a promoção de uma perda de peso significativa; uma boa relação risco-benefício e um custo económico que seja acessível a longo prazo [46].

Tabela 4. Fármacos aprovados pela EMA para uso exclusivo na perda de peso e respetivos ano de aprovação, mecanismo de ação e reações adversas mais comuns [46][50]

Fármaco (Nome comercial)	Ano de aprovação pela EMA	Classe farmacoterapêutica Mecanismo de ação	Reações Adversas mais comuns
Orlistato (Xenical®/Rulip®)	1998	Inibidor das lípases gastrointestinais Reduz a absorção de gorduras	Má absorção de vitaminas lipossolúveis; diarreia; desconforto abdominal
Bupropiom/Naltrexona (Mysimba®)	2015	Antagonista dos recetores nicotínicos + Inibidor do <i>reuptake</i> de dopamina e noradrenalina / Inibidor dos recetores μ opioides Suprime o apetite; aumenta os gastos de energia; reduz a ativação do sistema de recompensa associada à ingestão de comida	Diarreia; náuseas; boca seca; obstipação; vómitos; insónia e confusão
Liraglutido (Saxenda®)	2015	Agonista dos recetores do GLP-1 Aumenta a saciedade; reduz a ativação do sistema de recompensa associada à ingestão de comida	Desconforto abdominal; náusea
Semaglutido (Wegovy®)	2021	Agonista dos recetores do GLP-1 Aumenta a saciedade; reduz a ativação do sistema de recompensa associada à ingestão de comida	Desconforto abdominal; náusea
Setmelanotido (Imcivree®)	2021	Agonista dos MC-4R Suprime o apetite; aumenta os gastos de energia	Náusea; vómitos; hiperpigmentação

Legenda: EMA (Agência Europeia do medicamento); MC-4R (Recetores de melanocortina-4)

Existem alguns mecanismos de ação propostos para fármacos usados no tratamento da obesidade [46]:

1. Supressão de apetite, em que estão envolvidos mecanismos de regulação neurológica, que promovem uma menor ingestão de alimentos;
2. Aumento da saciedade, por atraso no esvaziamento gástrico;
3. Aumento dos gastos de energia, em que há fármacos promotores da degradação de fontes de energia;
4. Modulação da absorção, havendo uma menor absorção de carboidratos e gorduras;

Em Portugal, apenas o orlistato, a associação de bupropiom e naltrexona e o liraglutido (Saxenda®) são comercializados com a indicação de serem usados como adjuvantes no tratamento da obesidade ($\text{IMC} \geq 30\text{kg/m}^2$) ou na redução de peso em indivíduos, cujo IMC se situa entre os 27 e 30 kg/m^2 [51][52][53].

Quer em território nacional, quer em outros países europeus têm-se registado rupturas de stock de Saxenda®, o que, à primeira vista, evidencia a popularidade dos agonistas dos recetores do GLP-1 (GLP-1-RAs). Contudo, o mesmo se verifica para os outros GLP-1-RAs que se destinam unicamente ao tratamento de doentes com diabetes mellitus tipo 2, levando a pensar, que muitos prescritores estão a proceder à utilização em *off-label* destes antidiabéticos, para tratar o excesso de peso. Ao contrário dos medicamentos que são usados no tratamento da diabetes, todos os medicamentos que se destinam exclusivamente a fins de emagrecimento não são comparticipados pelo Estado Português. Prescrever à população não diabética um medicamento para um fim diferente do qual está autorizado tem um impacto económico significativo no SNS com um aumento na despesa não prevista, e acelera a ruptura de stocks desses mesmos medicamentos, fazendo com que diabéticos fiquem privados do seu tratamento [54].

3. O papel da regulação neuro hormonal central na obesidade

Na base da obesidade estão alterações a nível dos processos homeostáticos que se desencadeiam no SNC, e que regulam a ingestão de alimentos, peso corporal e balanço energético. Neles intervêm neuropéptidos orexígenos, como o neuropéptido Y (NPY) e o péptido relacionado a agouti (AgRP,) que estimulam as sensações de fome, enquanto neuropéptidos anorexígenos, nomeadamente os péptidos de pró-ópiomelanocortina (POMC) e os transcritos regulados pela cocaína e anfetamina (CART), aumentam a saciedade. Já a nível periférico são produzidas hormonas orexígenas, como a grelina e o polipéptido inibidor gástrico, enquanto as hormonas anorexígenas se encontram representadas pelo péptido YY (PYY), colecistocinina (CCK), polipéptido pancreático (PP), amilina, leptina, insulina e GLP-1 (Figura 3). Para que seja possível preservar uma homeostasia alimentar, estas hormonas operam segundo um mecanismo de feedback negativo [46].

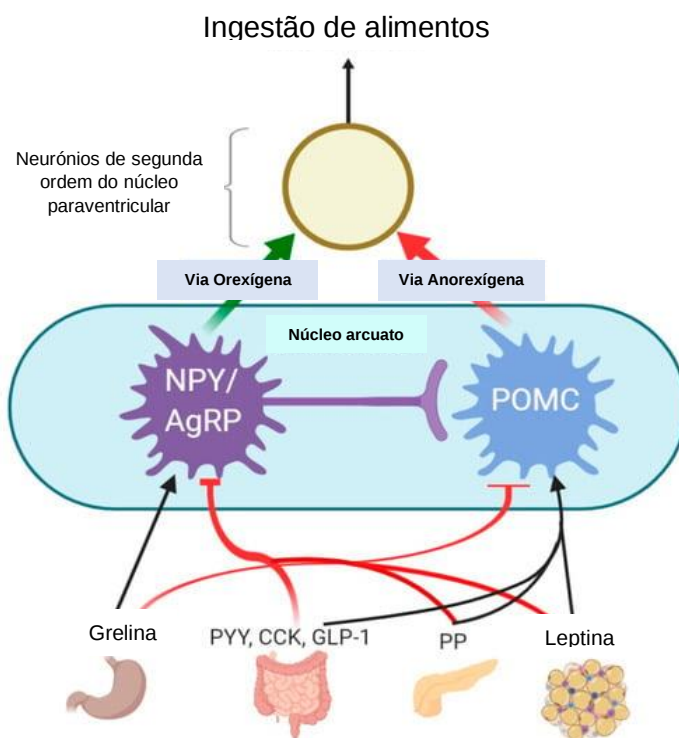


Figura 3. Regulação neuro hormonal do apetite [55]

Por este motivo se torna importante a exploração de fármacos capazes que sejam capazes de interferir com o eixo hipotalâmico hormonal, corrigindo tais mecanismos compensatórios, ou seja, que sejam detentores de uma ação central [38].

Num indivíduo obeso, como as hormonas reguladoras de peso se encontram alteradas, existe uma tendência para ganhar peso, sempre que se o perde, daí ser tão complicado manter um regime de emagrecimento, baseado apenas restrições alimentares. A uma redução de peso, está associada uma compensação dos níveis das hormonas de grelina e péptido inibidor gástrico, que contrariam o efeito da dieta [56]. Aliás doentes obesos que decidem interromper a toma de medicamentos para perda de peso, também relatam ganho de peso subsequente, realçando ainda mais que o problema da obesidade não pode ser resolvido somente com intervenções de curta duração [47].

É comum que ao fim de algum tempo, depois de se iniciar tratamento com um destes agentes, as perdas de peso também tendam a estabilizar, não sendo tão pronunciadas. Crê-se que isto se trate de uma adaptação metabólica, que é sustentada por uma redução nos níveis circulantes de leptina, após uma perda de peso inicial [56].

Os antidiabéticos GLP-1-RAs, como o liraglutido e o semaglutido, mostram ser capazes de promover perdas graduais de peso, que se prolongam no tempo em doentes com diabetes, mas também em doentes não diabéticos com excesso de peso [38]. Uma vez que o tratamento continuado com GLP-1-RAs está associado a uma manutenção da redução de peso, especula-se, que isso se possa dever à preservação das concentrações séricas de leptina. Por exemplo, num ensaio que comparava os efeitos da toma de liraglutido 1,2 mg em dois grupos colocados em regime

de dieta, constatou-se uma menor redução dos níveis de leptina, bem como um aumento dos níveis PYY₃₋₃₆ no grupo tratado com liraglutido, comparativamente ao grupo de controlo [57].

4. O GLP-1

Na base da popularidade de que estes agentes de emagrecimento têm vindo a usufruir está a ação reguladora do GLP-1 ao nível do apetite. O GLP-1 é produzido por células L enteroendócrinas, como resposta ao aumento dos níveis de glucose, decorrente da realização duma refeição [58]. Assim, o GLP-1 endógeno promove a libertação de insulina, e em sentido contrário, diminui a secreção de glucagina. Com isto, o GLP-1 consegue promover uma redução pronunciada dos níveis séricos de glucose, e adicionalmente atrasar o esvaziamento gástrico e suprimir o apetite [59] (Figura 4).

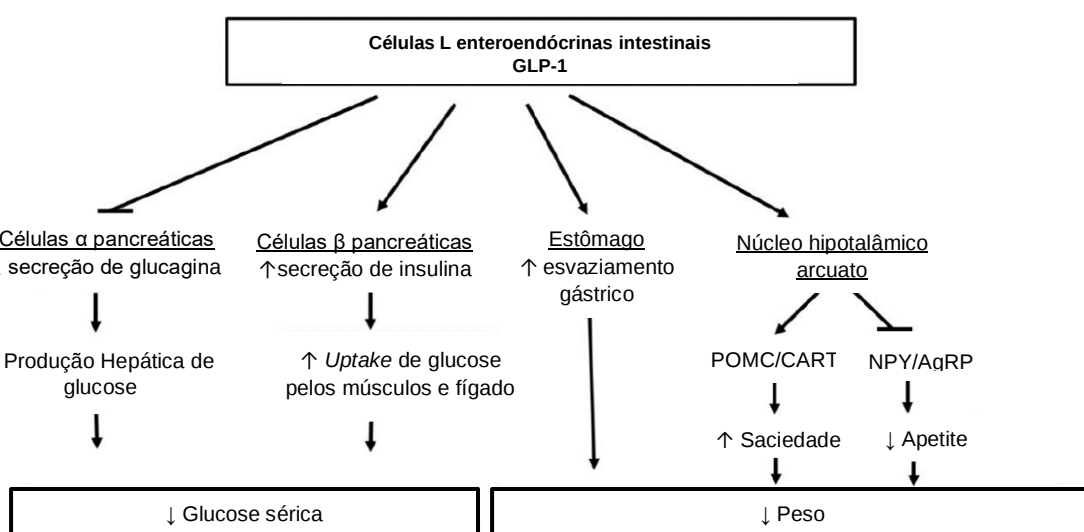


Figura 4. Funções do GLP-1 no organismo [59]

O efeito do GLP-1 no atraso do esvaziamento gástrico não parece ser o efeito principal pelo qual se dá a perda de peso [60]. Os recetores do GLP-1 presentes no hipotálamo estão envolvidos na regulação da ingestão, e, por isso controlam as sensações de fome e saciedade [61]. Simulando a ação do GLP-1, os GLP-1-RA ligam-se aos recetores da incretina presentes em neurónios do núcleo arcuato hipotalâmico que expressam POMC e CART. Os neurónios POMC/CART são estimulados diretamente pelo GLP-1, resultando numa inibição indireta do NPY e do AgRP, o que, por sua vez, aumenta a saciedade e diminui a fome [62]. Por este motivo, tratamentos com GLP-1-RA veem-se associados a uma redução de apetite, a um melhor controlo sobre os impulsos alimentares, preferência por comidas menos calóricas e a alterações no sistema de recompensa associada à ingestão de comida [63].

5. Design de GLP1-RAs

A sua rápida degradação pela dipetidil peptidase 4 (DPP-4), juntamente com a sua elevada hidrofiliabilidade, fazem do GLP-1 uma molécula pouco viável do ponto vista terapêutico. Por isso, de

maneira a melhorar o perfil farmacocinético do GLP-1 empregaram-se as duas seguintes estratégias: o desenvolvimento de inibidores da DPP-4 (gliptinas) e a criação de análogos do GLP-1 com maior resistência à ação da DPP-4 [38]. Contudo, alguns estudos sugerem os inibidores da DPP-4 não tenham um efeito na perda de peso, ao contrário dos agonistas dos recetores do GLP-1 [46].

Tanto o liraglutido como o semaglutido tiveram por base a adição de ácidos gordos de cadeia longa à molécula do GLP-1 humano, de maneira a permitir uma ligação não covalente à albumina. O tamanho destes conjugados faria então com que fossem mais resistentes à filtração glomerular, e, por conseguinte, ter uma menor clearance renal e um maior tempo de semivida [38] (Figura 5).

O liraglutido foi obtido a partir de duas alterações estruturais que permitiram aumentar o tempo de semivida em cerca de 13 horas [38], possibilitando, assim, uma administração única diária [64]. Para além da adição de um espaçador de glutamina, o qual se encontrava acoplado um ácido gordo C-16, a um resíduo de lisina na posição 26, procedeu-se à substituição da lisina da posição 34 por uma arginina. Crê-se que esta substituição possa contribuir para melhor orientar a cadeia de ácido gordo, aquando da ligação à albumina [38]. Tem uma homologia de 97% com o GLP-1 endógeno [64].

Por sua vez, para a obtenção do semaglutido adicionou-se um diácido C-18 à lisina da posição 26, substituindo-se igualmente o resíduo de lisina por uma arginina na posição 34. Adicionalmente, como a clivagem do GLP-1 pela DPP-4 se dá entre o Glu-9 e a Ala-8, no lugar da Ala-8 foi colocado ácido 2-aminoisobutírico (aminoácido não natural) de maneira a travar a ação da enzima [38]. O semaglutido apresenta cerca de 94% de homologia com o GLP-1 humano, sendo administrado uma vez por semana, devido ao seu maior tempo de semivida [46].

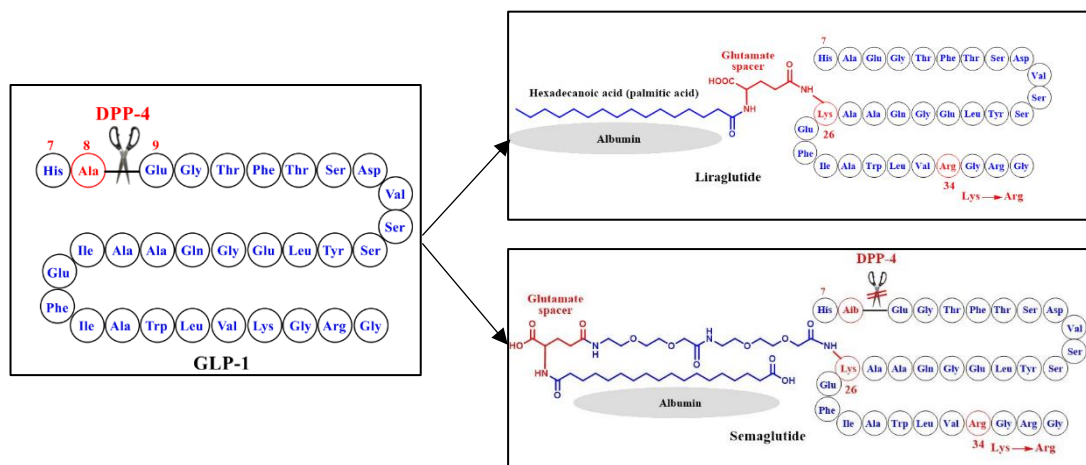


Figura 5. Obtenção do Liraglutido e Semaglutido a partir do GLP-1 [38]

6. Eficácia do Semaglutido e Liraglutido na perda de peso

Semaglutido

Os ensaios STEP (Semaglutide Efficacy in People with Obesity) contribuíram para mostrar o efeito do semaglutido na perda de peso. Até ao momento, já foram publicados oito ensaios STEP,

tendo sido recrutados para estudo indivíduos obesos ou com excesso de peso, com e sem DM2 [65].

Em STEP 1, foi analisado o efeito da administração única semanal de semaglutido 2,4 mg subcutâneo em doentes obesos e em indivíduos com IMC superior ou igual a 27 com pelo menos uma comorbidade relacionada com excesso de peso (doença cardiovascular, dislipidemia, hipertensão, apneia obstrutiva do sono) durante 68 semanas. No total participaram 1961 adultos sem DM2. 1306 participantes receberam semaglutido e 655 foram colocados no grupo de placebo. Em ambos os grupos se procederam a alterações ao estilo de vida (dieta e exercício físico). No grupo de intervenção (com semaglutido) verificou-se uma taxa de perda de peso que rondava os 14,9% (15,3kg), enquanto no grupo de placebo, este valor situou-se nos 2,4% (2,6kg). Além do mais, a percentagem de indivíduos em que se registaram perdas superiores ou iguais a 5 % foi maior no grupo do semaglutido do que no grupo de placebo (86,4% vs. 31,5%, respetivamente). Enquanto para perdas de peso superiores ou iguais a 10%, obtiveram-se percentagens de 69,1% e de 12,0 % no grupo de intervenção e grupo de placebo, respetivamente. Adicionalmente, no grupo do semaglutido verificou-se uma maior redução no risco cardiovascular do que no grupo placebo [66].

Em STEP 3 e STEP 4 também foi estudada o impacto da intervenção de semaglutido 2,4 mg subcutâneo administrado semanalmente, no mesmo tipo de amostra que STEP 1. No caso de STEP 3, todos os participantes tiveram de se submeter a um regime de dieta hipocalórica nas primeiras 8 semanas e a uma série de consultas com um nutricionista, que lhes aconselhava na prática de exercício físico e adoção de dietas e estratégias comportamentais saudáveis, durante a realização de todo o estudo. Ao fim de 68 semanas, verificaram-se reduções de peso de cerca de 16,0% (16,8 kg) no grupo de intervenção e de 5,7% (6,2 kg) no grupo de placebo. De forma semelhante, a percentagem de indivíduos que conseguiu perdas de peso superiores ou iguais a 10% foi superior no grupo de intervenção do que no grupo de placebo (75,3% vs. 27,0%, respetivamente) [67]. STEP 4 serviu para avaliar o efeito da continuação/descontinuação de semaglutido. Durante as primeiras 20 semanas, todos os 902 participantes do estudo receberam semaglutido 2,4 mg, sendo, nas 48 semanas subsequentes, distribuídos aleatoriamente por um grupo em que o tratamento era mantido ($n = 535$) ou por um grupo de placebo, em que o tratamento era descontinuado ($n = 268$). Desde o início do estudo, todos os indivíduos receberam educação em como adotar hábitos de vida mais saudáveis. Os participantes do grupo em que o semaglutido foi continuado perderam em média 7,9% do seu peso (7,9kg), enquanto os do grupo de placebo ganharam, em média, 6,9% (6,1kg). Desde o início até ao fim do estudo, no primeiro grupo assistiu-se a uma redução de peso total de 17,4%, enquanto no outro este valor situou-se nos 5,0% [68].

Liraglutido

Com o objetivo de avaliar o efeito do liraglutido na perda de peso e a sua tolerabilidade em adultos obesos sem DM2, um estudo distribuiu aleatoriamente 564 participantes por uma de quatro doses de liraglutido (1,2 mg, 1,8 mg, 2,4 mg ou 3,0 mg administradas por via subcutânea uma vez por dia, $n = 90-95$), por um grupo de placebo (injeção subcutânea diária, $n = 98$), ou por um grupo de orlistato (120 mg administradas *per os* três vezes por dia, $n = 95$). Todos os indivíduos do estudo

tiveram de seguir uma dieta restrita a 500 kcal diárias e de se comprometer a aumentar a sua atividade física durante a realização do estudo. Ao fim de 20 semanas constatou-se que a perda de peso média com liraglutido 1,2-3,0 mg tinha sido de 4,8 kg, 5,5 kg, 6,3 kg e 7,2 kg, enquanto nos grupos de placebo e orlistato, se registaram perdas de 2,8 kg e 4,1 kg, respetivamente. Reduções de massa corporal superiores a 5% foram observadas em 76% dos indivíduos do grupo do liraglutido 3,0 mg, em 30% do grupo placebo e em 44% do grupo do orlistato. Também se assistiu a uma redução de pressão arterial para todas as doses de liraglutido e a uma diminuição da prevalência de pré-diabetes de cerca 84-96% para liraglutido 1,8-3,0 mg. Por outro lado, a ocorrência de náuseas e vômitos era mais frequente no grupo do liraglutido do que no grupo de placebo. Contudo, eram reações adversas transientes, e raramente constituíam um entrave à continuação da medicação [69].

Num outro estudo participaram 3731 adultos com obesidade ou de IMC superior a 27, que apresentassem hipertensão ou dislipidemia. Nenhum dos participantes sofria de DM2. Procedeu-se então a distribuir aleatoriamente os participantes, sendo que todos eles receberam educação em como adotar em estilos de vida mais saudáveis. Dos 2487 indivíduos que receberam liraglutido 3,0 mg subcutaneamente, 63,2% experienciou perdas de peso superiores ou iguais a 5%, passadas 56 semanas, enquanto nos 1244 participantes que foram alocados ao grupo de placebo este valor situou-se nos 27,1%. Adicionalmente, no primeiro grupo registaram-se mais perdas de peso superiores ou iguais a 10% (33,1% vs. 10,6%, para o liraglutido e placebo, respetivamente). Novamente, as reações adversas verificadas foram moderadas e caracterizavam-se por náusea e vômitos [64].

Liraglutido vs. Semaglutido

De maneira a poder avaliar a segurança e a eficácia do semaglutido, e de que forma estas se comparavam com as do liraglutido, foi conduzido um estudo com 957 adultos obesos sem DM2, alocados numa proporção de 6:1 a um grupo de tratamento (semaglutido 0,05 mg, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,3 mg ou 0,4 mg e liraglutido 3,0 mg), ou um grupo de placebo. A sua administração era realizada subcutaneamente uma vez por dia, e todos os participantes tiveram de seguir um regime de alimentação saudável, complementando-o com a prática de exercício físico. Ao fim de 52 semanas de estudo, a maior redução de peso observou-se com o semaglutido, sendo esta redução proporcional à dose do mesmo. Em concreto, doses de semaglutido superiores ou iguais a 0,1 mg mostraram um maior efeito na perda de peso, do que liraglutido 3,0 mg, e em todas as suas doses se evidenciaram perdas superiores às registadas com o placebo. A ocorrência de efeitos adversos foi similar quer para o liraglutido, quer para o semaglutido, sendo, contudo, mais comuns para a dose mais elevada de semaglutido [70].

A superioridade do semaglutido foi também confirmada por um estudo recente, que comparou a eficácia de semaglutido 2,4 mg e liraglutido 3,0 mg, administrados por via subcutânea uma vez por semana e uma vez por dia, respetivamente, no mesmo tipo de amostra que o estudo supracitado. Passadas 68 semanas, cerca de 70,9% dos participantes no grupo do semaglutido (n = 126) conseguiu atingir perdas de peso superiores a 10%, enquanto para o grupo do liraglutido (n

= 127) este valor situou-se nos 25,6%. Ambos tiveram de adotar estilos de vida saudáveis durante a realização deste estudo. Os efeitos adversos gastrointestinais voltaram a ser os mais frequentes, sendo reportados por 84,1% e 82,7% dos participantes, que se encontravam a fazer a administração com semaglutido e liraglutido, respetivamente [71].

7. Escolha dos análogos do GLP-1 no tratamento de doentes com excesso de peso

A escolha do tratamento deve ter em conta as características do doente e do medicamento, nomeadamente as suas contraindicações ou reações adversas. Se um doente se apresentar com sintomas de saciedade insatisfeita, é recomendável a utilização de um GLP-1-RA, em virtude de outros agentes de emagrecimento que promovem somente a inibição de gorduras [47].

Devido à melhoria do panorama cardiometabólico que se observa com a toma de GLP-1-RAs, doentes que apresentem fatores de risco cardiovascular podem ser daqueles que mais beneficiam com a sua terapêutica [47]. Da mesma forma que se um doente tiver problemas de saúde mental, é preferível o seu uso em detrimento de naltrexona/bupropiom, que está associado a pensamentos suicidas [52]. Em doentes com colestase ou síndrome de mal absorção crónica está contraindicada a toma de orlistato [51]. Logo, um GLP-1-RA pode constituir uma opção viável em doentes que têm dificuldade em resistir a comidas com maior teor de gordura, já que se mostrou capaz de reduzir a preferência pelas mesmas [72]. Em doentes com pré diabetes ou síndrome ovárico policístico é recomendado o seu uso em detrimento de quaisquer outros tratamentos devido à redução da incidência da pré diabetes [69] e melhoria dos marcadores para a função ovárica [73].

Dado que a ação do GLP-1 só é capaz de reduzir a glucose sérica se esta se encontrar a concentrações superiores às de jejum, não parece haver risco de hipoglicemia em doentes obesos. Muitas das reações adversas que se registam a nível gastrointestinal com a toma de GLP-1-RAs tendem a ser mais frequentes, sempre que se procede a um aumento de dose. Por outro lado, já que são pouco severas e a sua frequência vai diminuindo no tempo, raramente constituem um entrave ao início/continuação na maioria dos doentes. Ainda assim, é recomendado iniciar o tratamento com uma dose baixa, em intervalos semanais, e proceder a incrementos de dose, até ser atingida dose de manutenção [47].

No entanto, ambos estão contraindicados em doentes com historial clínico pessoal ou familiar de cancro medular tiroideo ou de neoplasia múltipla endócrina tipo 2 [46].

8. Conclusão

O mercado dos agentes de emagrecimento é grande e está em contínua mudança. Fármacos como o liraglutido e o semaglutido, que inicialmente se destinavam apenas ao tratamento da DM2, fazem agora parte deste circuito, e graças aos resultados têm vindo a evidenciar, parece que não vão perder a sua popularidade num futuro próximo. Em virtude da sua ação central, os GLP-1RAs conseguem se distinguir de outros fármacos usados no tratamento da obesidade, e assim potenciar ainda maiores reduções de peso. Como também promovem perdas de peso situadas na ordem dos 5-10% trazem, por conseguinte, uma melhoria aos perfis cardiovasculares e metabólicos de

indivíduos com excesso de peso. Mesmo havendo um maior risco de reações adversas gastrointestinais, estas tendem a ser leves/moderadas, não constituindo, por isso, na maioria das vezes, um obstáculo ao sucesso da farmacoterapia.

Contudo, é importante realçar que o tratamento farmacológico deve funcionar sempre como um complemento à adoção de estilos de vida saudáveis, em que se incluem uma dieta equilibrada e a prática regular de exercício físico, e ser apenas considerado quando as abordagens não farmacológicas se revelam ineficazes.

Tema 2: Considerações sobre a gota e o papel do farmacêutico na sua gestão

1. Introdução

A gota representa um dos tipos de artrite inflamatórias mais comuns a nível mundial. Na base da sua patogénese estão múltiplos fatores (Figura 6), não sendo possível isolar um em concreto como causa única [74]. É o produto de uma hiperuricemia (excesso de ácido úrico) persistente, caracterizando-se pela formação e deposição de cristais de monourato de sódio nas articulações e tecidos moles, do qual resulta uma resposta inflamatória acentuada, que se traduz numa dor intensa, por intermédio da ativação do sistema imune inato [74][75].

Existem fortes evidências de que a gota está associada ao início/progressão de complicações do fórum metabólico, cardíaco e nefrológico, e, por conseguinte, a um aumento pronunciado do risco de mortalidade. Níveis elevados de urato sérico (7 mg/dL) encontram-se associados a um sério risco de doenças cardiometabólicas [76].

A gota denota-se por ser das doenças crónicas mais mal geridas em termos de cuidados de saúde. Dessa incorreta gestão são geradas consequências que se desdobram numa maior utilização dos recursos dos sistemas de saúde, dano articular e perda de qualidade de vida [74][75].

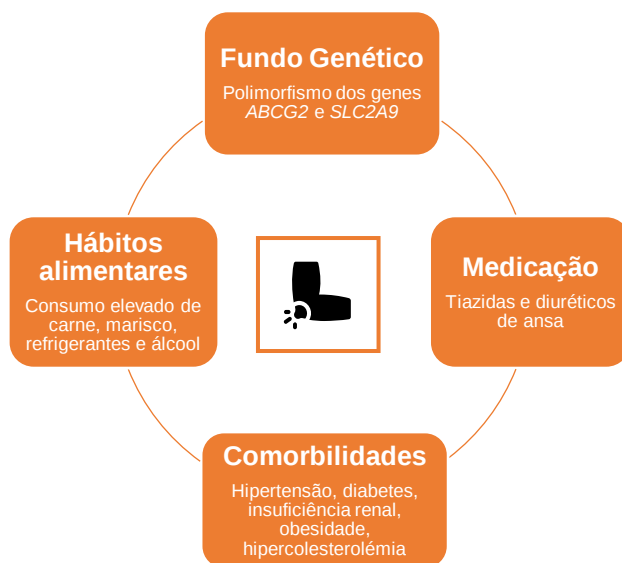


Figura 6. Etiologia da Gota [74][77]

2. Epidemiologia

Com o passar do tempo assistiu-se a uma mudança no panorama epidemiológico da gota, que acompanhou o consequente aproximar das condições socioeconómicas da população. Se em tempos anteriores, a sua incidência se restringia em grande parte aos indivíduos mais afluentes da sociedade, devido à facilidade com que estes grupos tinham acesso a alimentos específicos, atualmente, trata-se de uma doença que não discrimina classe económica. No entanto, a sua prevalência reparte-se diferentemente segundo grupos raciais e étnicos [74]. Por exemplo, é na Oceânia onde se regista a maior prevalência global de gota, com alguns países a ultrapassar a marca dos 10%, o que contrasta com o valor baixo observado em populações de origem europeia [78]. Crê-se que na origem deste fenómeno esteja uma maior expressão da variante do gene

SLC2A9, que, por sua vez, leva a uma menor capacidade de excreção renal de ácido úrico em pessoas nativas das ilhas do Pacífico e de origem Maori [79].

Fatores como a crescente homogeneidade dos hábitos alimentares globais, o envelhecimento da população, a obesidade, a utilização de diuréticos, aos quais acrescem as doenças crônicas associadas à gota, nomeadamente a diabetes, dislipidemia, hipertensão ou insuficiência renal, representam aspetos que vão impulsionar o aumento da prevalência global da gota. Estima-se que mais de 41 milhões de pessoas em todo o mundo sofram de gota, ou seja 1-4% da população mundial [74]. A doença é também mais prevalente nos homens do que nas mulheres, com proporções a situarem-se nos 3:1 ou 4:1 [78]. No caso de Portugal, e de acordo com os dados de um estudo epidemiológico conduzido entre 2011 e 2013, constatou-se que a prevalência desta doença era de 1,3%, afetando 2,60% e 0,08% dos homens e mulheres portugueses, respetivamente [80].

3. Fisiopatologia

3.1. Síntese do ácido úrico

A produção de ácido úrico é o produto final de um processo fisiológico normal decorrente da metabolização de nucleótidos, mais concretamente de purinas, como a adenina e a guanina, na qual a xantina oxidase, uma enzima localizada nos peroxissomas da maioria das células, intervém como agente oxidante [81].

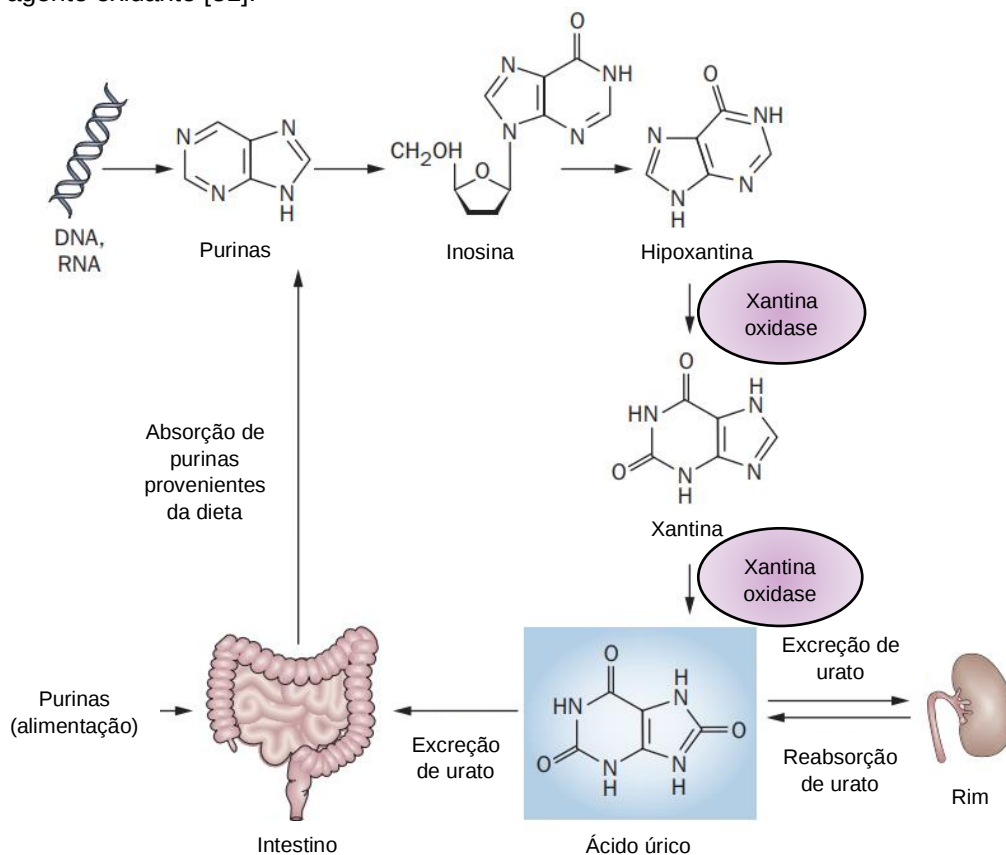


Figura 7. Biodegradação de purinas [81]

Como evidenciado na figura 7, as purinas podem ser provenientes da alimentação, isto é, têm uma origem exógena, ou são produzidas ao nível do fígado. Também são passíveis de ser obtidas por via da degradação de ácidos nucleicos endógenos, como o DNA ou RNA [81]. A grande maioria das purinas presentes no organismo têm origem hepática, sendo que a eliminação do seu metabolito passa predominantemente pelos rins. É também comum dar-se alguma reabsorção de ácido úrico ao nível do túbulo proximal, mas cerca de 10% do que é inicialmente filtrado, acaba por ser excretado. Deste modo, a hiperuricemia acaba por ser essencialmente determinada pelo balanço entre a produção de purinas e a eliminação de ácido úrico, sendo, nesse sentido o resultado ou de uma sobreprodução hepática, ou de uma excreção renal reduzida, respetivamente. Ou ainda de uma combinação de ambos processos. Convém salientar, contudo, que a grande parte dos casos de hiperuricemia descritos se deve a uma eliminação pobre do ácido úrico [82].

Ao contrário do Homem, o urato não representa o produto final do catabolismo purínico na maioria dos outros mamíferos, uma vez que nestes existe uma enzima chamada urato oxidase (ou uricase), que o converte em alantoína. A presença desta enzima constitui uma vantagem, pois a hidrossolubilidade elevada da alantoína comparativamente à do ácido úrico, permite-lhe ser facilmente excretada na urina [83].

A uma temperatura de 37°C e pH fisiológico de 7,4, o ácido úrico circula no plasma e no líquido sinovial predominantemente na forma desprotonada de ião urato, combinando-se com os cátions sódio livres em solução, para formar o sal monourato de sódio [84]. Em indivíduos saudáveis, a concentração sérica de ácido úrico tende-se a situar em valores próximos dos 6 mg/dL [81]. Contudo, em situações de hiperuricemia, que se definem por concentrações séricas de urato superiores ou iguais a 6,8 mg/dL, o sal satura nos fluidos por onde circula, precipitando e dando origem a cristais de monourato de sódio. Por sua vez, os cristais podem formar entre si agregados que se depositam nas articulações, e gerar a sintomatologia característica da gota [82].

3.2. Sintomatologia e evolução da Gota

Existem três principais manifestações da gota: crises de gota (ou artrite aguda); artrite gotosa crónica e gota tofácea (artrite crónica marcada pela presença de tofos). Outras formas de gota podem incluir insuficiência renal ou urolitíase [85].

Por norma, o primeiro episódio de gota envolve a ocorrência de uma artrite aguda ao nível do pé ou tornozelo, caracterizando-se por uma dor intensa, rubor, edema e dificuldade em mover a articulação inflamada, após um período de hiperuricemia assintomática. Este quadro clínico tende a resolver-se dentro de 1 a 2 semanas. Fatores como o consumo de álcool, dietas ricas em purinas, desidratação e pequenos traumatismos na zona afetada podem precipitar estas crises de gota. Se a uricemia se mantiver elevada e se prolongar no tempo é frequente haver envolvimento poliarticular, nomeadamente ao nível dos membros superiores, podendo ainda evoluir para cronicidade na forma de artrite gotosa crónica ou gota tofácea [82]. A gota tofácea denota-se pela presença de tofos – depósitos sólidos de cristais de monourato de sódio nos tecidos moles, osso, ou tecidos sinoviais em redor das articulações [86] – que se desenvolvem em cerca de 12-35% dos doentes com gota. A eles está associado possível dano articular permanente com erosão óssea,

bem como atividade limitada, episódios de crise de gota frequentes e dor inflamatória crônica [82][87].

Com base na progressão da hiperuricemia, admite-se, atualmente que a gota siga quatro estágios [88]:

1. Hiperuricemia, sem evidência da deposição de cristais ou sintomatologia inflamatória associada à gota;
2. Evidência da deposição de cristais de monourato de sódio, mas sem sintomatologia característica;
3. Deposição de cristais com sintomas atuais ou passados sugestivos de crise de gota;
4. Gota avançada, representada quer por gota tofácea, quer por artrite gotosa crônica.

3.3. Início e Resolução do processo inflamatório

Para o início do episódio de crise de gota é necessária a ativação do inflamossoma NLRP3 em macrófagos ou monócitos que interajam com os cristais de monourato de sódio. Este passo requer dois sinais. O primeiro requer a ativação do NF-K β (Fator Nuclear Kappa B) por membros da família *Toll-like-receptor* (TLR), nomeadamente o TLR 2 e TLR4. Desta sinalização resulta a síntese dos componentes do inflamossoma NLRP3 e de pro-IL-1 β . Os cristais, proporcionam o segundo sinal, levando à montagem do inflamossoma, e consequente ativação da caspase-1, que catalisa a biotransformação de pro-IL-1 β em IL-1 β . A IL-1 β , por sua vez, ao ligar-se ao seu recetor, causa uma libertação de citocinas pró-inflamatórias e de quimiocinas, que vão promover o recrutamento de neutrófilos para os locais de deposição de cristais. Este processo de ativação em duas etapas proporciona uma explicação para o facto de a deposição de cristais nas articulações poder acontecer, sem que se desencadeie uma reação inflamatória, uma vez que é necessária a estimulação do primeiro sinal. Pensa-se, por isso, que ácidos gordos livres, decorrentes do consumo de álcool ou de uma refeição pesada, ou até mesmo a presença microbiológica, possam servir de gatilho para a ativação do primeiro sinal. Para além de estarem envolvidos em processos de natureza pró-inflamatória, os neutrófilos também têm um papel relativamente importante em processos anti-inflamatórios através da criação de redes neutrofílicas extracelulares (RNE). Ou seja, os neutrófilos ejetam o seu DNA para matrizes extracelulares, permitindo capturar, e consequentemente degradar intervenientes pró-inflamatórios (Figura 8). A estas redes, junta-se a ação de mediadores anti-inflamatórios, como a IL-37, a IL-10 e o fator de transformação do crescimento beta (TGF- β), que contribuem para a resolução da inflamação associada a uma crise de gota [89].

Como nos tofos característicos da gota tofácea são expressos quer fatores pró-inflamatórios, quer fatores anti-inflamatórios, é possível que estes tenham resultado de uma tentativa falhada de resolução. Ao mesmo tempo, a organização dos cristais de monourato de sódio num estado não inflamatório, sugere que as RNEs possam intervir na formação destes tofos [82].

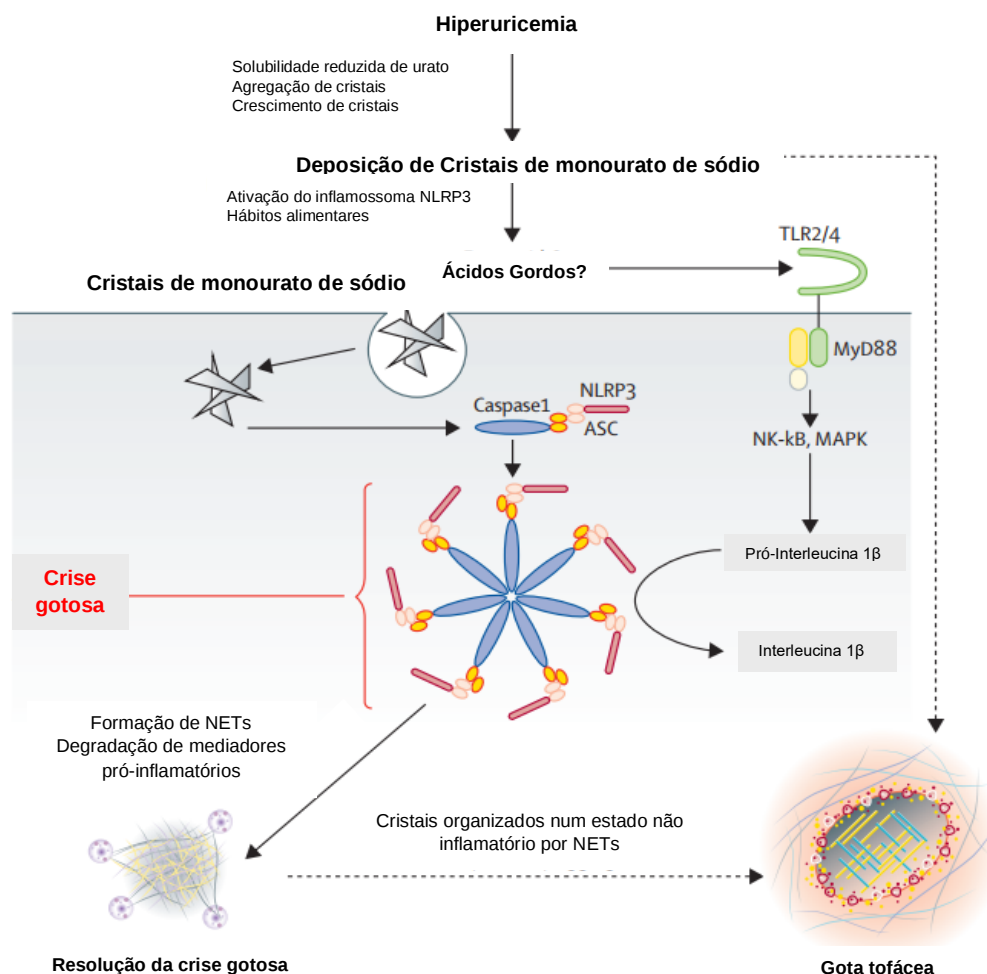


Figura 8. Ativação do inflamossoma NLRP3 [82]

4. Opções Terapêuticas

4.1. Tratamento de crises agudas

No início, as crises de dor aguda provocada pela gota são geralmente de natureza monoarticular, atingido, em particular o dedo grande do pé. Com o evoluir da doença, e havendo uma maior deposição de cristais de urato, qualquer articulação pode ser afetada. Na resolução de crises agudas de gota é crucial o uso de agentes anti-inflamatórios potentes, seja em monoterapia, seja em combinação entre si [90].

Anti-Inflamatórios Não Esteroides (AINES)

De momento não existe evidência de haver um fármaco em particular ser o mais indicado dentro da classe dos AINES. Por isso, o ideal é que a sua escolha tenha por base respostas a experiências passadas com este tipo de medicamentos. Independentemente daquele que seja selecionado, devem ser utilizadas doses elevadas durante o menor intervalo de tempo possível, até à resolução total dos sintomas. Adversamente, por interferirem na inibição das prostaglandinas, podem aumentar o risco hipertensão devido à retenção de água e sal, mas por outro lado, podem também ter uma utilidade acrescida pela sua natureza analgésica intrínseca [90].

Glucocorticoides

Apresentam uma eficácia similar à dos AINES, devendo igualmente ser usados durante uma janela de tempo estreita até o desaparecimento do episódio, devido ao seu risco crescido de toxicidade [90]. Podem administrados por via oral ou via intra-articular [91].

Colquicina

A colquicina atua por impedimento da polimerização dos microtúbulos, tendo em estudos in vitro se revelado capaz de reduzir o grau de ativação do inflamossoma, e consequente produção de IL-1 β . Sendo metabolizada pela isoenzima CYP3A4, o uso da colquicina obriga a prudência na escolha da medicação concomitante, que também partilhe esta via de degradação. Assim, um ajuste de dose poderá ser necessário em doentes que façam terapia com estatinas, antirretrovirais, antifúngicos e os anti-hipertensores verapamilo e diltiazem. Em doentes renais crónicos, o uso de colquicina justifica o mesmo tipo de cuidados [90]. Dada a eficácia semelhante e o menor risco de efeitos adversos, a ACR (American College of Rheumatology) recomenda o uso de doses menores de colquicina na resolução de eventos de dor aguda, como alternativa a doses elevadas do mesmo fármaco [92].

Biológicos Anti IL-1 β

Em relação aos anti-inflamatórios supracitados, terapias que envolvem o uso destes agentes não são tão comuns, o que talvez se deva ao seu custo elevado. A seu favor, todavia, joga o facto de apresentarem um bom perfil de tolerabilidade e de se registarem quase ou nenhuns efeitos adversos a nível gastrointestinal, renal ou metabólico, podendo, por isso, ser dos mais apropriados no tratamento do doente com várias comorbilidades [90]. Ainda assim, para a ACR o seu uso não deve ser priorizado face aos AINES, corticosteroides ou colquicina, em situações de crise de gota [92]. Nesta classe estão incluídos o anancinra, o canacinumab, e o rilonacept, mas apenas o segundo está aprovado em Portugal para o tratamento da gota [93].

4.2. Terapias redutoras de urato sérico (TRU)

Tendo por base a ideia de que a formação de cristais é a consequência do excesso de ácido úrico na circulação sanguínea, todas as autoridades internacionais no campo da reumatologia recomendam a utilização de TRU. A decisão de iniciar a TRU deve ser um processo personalizado, e ter em conta características como os níveis de urato, a idade do doente e suas comorbilidades, o impacto dos episódios de dor aguda e a evidência de tofos gotosos. Meios de diagnóstico, como raios-X, ultrassom e tomografia computadorizada têm também um papel importante por serem capazes de detetar dano ósseo [90]. Para a ACR, a TRU deve ser iniciada sempre que no doente se registem ou pelo menos dois episódios de crise de gota anualmente, ou então a presença de tofos subcutâneos. Pelo contrário, não a recomenda a doentes com hiperuricemia assintomática e a doentes que acabaram de experienciar a sua primeira crise de gota [92]. A EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) faz recomendações similares, acrescentando que o tratamento deve ser iniciado o mais perto possível do diagnóstico de gota em doentes com menos de 40 anos [94]. O objetivo da TRU será o de garantir que as concentrações séricas de urato se mantêm no mínimo inferiores a 6 mg/dL [92][94].

Inibidores da xantina oxidase

Representam a classe farmacoterapêutica preferencial para o início da TRU. Dela fazem parte o alopurinol e o febuxostate. Os Inibidores da xantina oxidase são capazes de impedir a produção de urato sérico, e assim reduzir a hiperuricemia, causada pela produção excessiva de urato decorrente da metabolização de purinas, ou na grande maioria dos casos, pela sub excreção de urato pelo intestino ou rins. Se usados adequadamente, a longo prazo, previnem a deposição de cristais de urato e promovem a dissolução dos mesmos. Todavia, por bloquearem um passo chave na degradação das purinas, todos os análogos purínicos, como o imunossupressor azatioprina não sofrem transformações. Por este motivo, nunca se deve fazer a sua coadministração, atendendo ao sério risco de mielosupressão que ela pode acarretar [90].

Uricosúricos

Ao bloquearem os transportadores renais de urato como o URAT-1, promovem a excreção de urato na urina e impedem a reabsorção de ácido úrico ao nível do túbulo proximal. O probenecid e o lesinurad pertencem a esta classe [90]. Contudo, nenhum deles se encontra aprovado em Portugal.

Uricases recombinantes

Estão representadas essencialmente pela pegloticase, uma enzima de origem não humana, que foi modificada com a adição de polietilenoglicol, na tentativa de reduzir a sua imunogenicidade [90]. Também não está aprovada em Portugal.

4.2.1. Profilaxia

Possivelmente devido à libertação de cristais causada pela dissolução de agregados de urato, é frequente os doentes experienciarem um volume elevado de episódios de artrite aguda, quando iniciam a TRU [90]. Por este motivo, a ACR recomenda a realização de profilaxia anti-inflamatória simultaneamente com a TRU, durante pelo menos entre 3-6 meses, de forma a ser possível se reduzir o risco de crises de gota [92]. É comum serem usadas doses baixas de colquicina (1mg/dia). Contudo, para insuficientes renais cuja taxa de filtração glomerular é inferior a 30 ml/min/1,73 m² e doentes que tomem medicação que partilha as mesmas vias de metabolização que a colquicina (CYP3A4), esta dose deve ser ajustada para 0,5 mg/dia. Na ausência de outras comorbilidades, o uso de doses baixas de AINES, como 250 mg de naproxeno/dia também se revela igualmente efetivo. O uso de corticosteroides com doses diárias de prednisolona situadas nos 5 mg é igualmente viável [91]. O tratamento profilático deve ser mantido, se tiverem acontecido episódios recentes de crise de gota nos 3 meses anteriores, ou pelo menos durante 6 meses após concretização do objetivo definido para as concentrações séricas de urato [75]. Ao mesmo tempo, e porque a uma redução rápida de urato está associada um maior risco de episódios de dor aguda, o aumento da dose para o fármaco escolhido para a TRU deve ser feito duma forma gradual, permitindo, assim aumentar a adesão do doente à terapêutica [90].

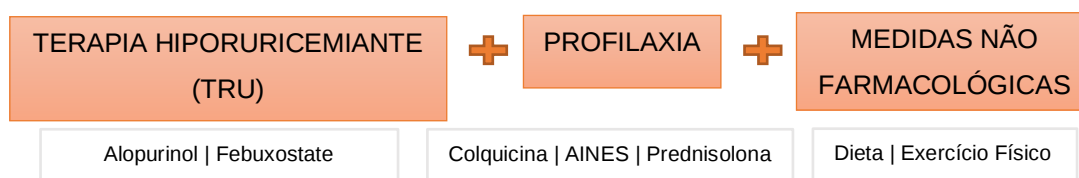


Figura 9. Tratamento de manutenção de um doente com gota [91]

5. Papel da Intervenção Farmacêutica

A ACR estabelece nas suas recomendações para o tratamento da gota a preferência por uma abordagem multidisciplinar, por acreditar que incluir enfermeiros, nutricionistas e farmacêuticos no programa de tratamento potencie a concretização dos objetivos terapêuticos delineados [92]. A ampla distribuição das farmácias comunitárias pelo território nacional, e o contacto mais frequente que proporcionam com doentes, que pretendam renovar a sua medicação antigotosa prescrita, ou então de ver medicamentos para o tratamento de comorbilidades associadas a gota ser aviadados, criam oportunidades aos farmacêuticos, para que estes se envolvam e tenham um papel ativo na gestão desta doença. [95] Paradigmaticamente, a relação de maior confiança que o farmacêutico pode desenvolver com os utentes da farmácia, vai de encontro à ideia de que alguns doentes sentir-se-ão mais à vontade para colocar a estes profissionais as suas dúvidas, do que a um médico. [96]. Em concreto, é importante corrigir as falhas ao nível da falta de informação do doente quer sobre a doença propriamente dita, quer sobre a terapêutica escolhida. A TRU deve ser realçada como um processo chave na gestão desta doença, devendo, por isso, ser mantida. Igualmente deve-se alertar para a monitorização regular dos níveis de ácido úrico [97] (Figura 9).

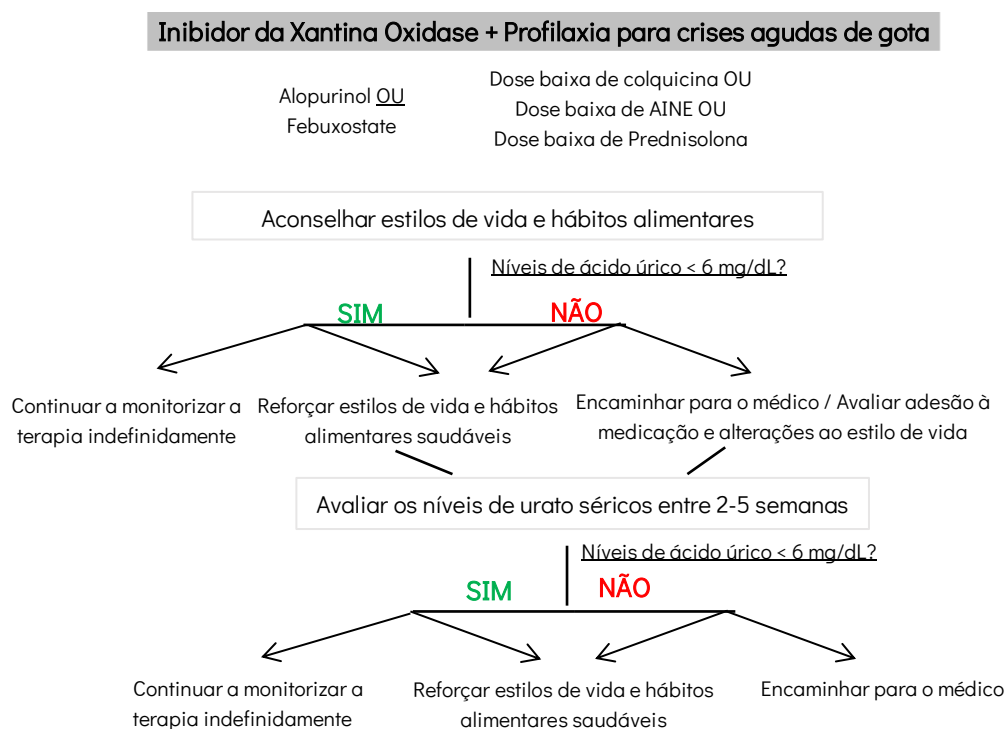


Figura 10. Esquema proposto para a otimização do tratamento em doentes com gota [74]
(adaptado para farmácia comunitária)

Entre os aspetos que mais contribuem para a má gestão da gota, estão a sua pobre monitorização ao nível dos cuidados primários e a interrupção voluntária do tratamento (adesão fraca), fazendo, por isso, com que os objetivos terapêuticos delineados não sejam cumpridos. Alguns estudos mostram que são poucos os doentes que procuram fazer a monitorização dos níveis de ácido úrico, e se a fizerem, apenas a fazem de ano em ano, enquanto outros evidenciam que só menos de 50% dos doentes com gota conseguem atingir as concentrações de urato séricas pretendidas. Um outro estudo destinado a avaliar a adesão de novos doentes à TRU, mostrou que quase 75% dos doentes avaliados decidiu interromper a toma de alopurinol, no primeiro ano da terapêutica. Por contraste, a probabilidade de serem atingidas as concentrações de urato sérico inferiores a 6 mg/dL foi 2,5 vezes superior em doentes que se revelaram ser aderentes à terapêutica com o alopurinol, em relação a doentes não aderentes. Acredita-se, por isso, que na base da pobre adesão à TRU esteja a incidência elevada de crises agudas, especialmente nos primeiros 6 meses de iniciação da TRU, enquanto outros fatores podem incluir o medo decorrente das possíveis interações que a medicação antigotosa prescrita possa ter com outros medicamentos do doente, ou do seu efeito a longo prazo em órgãos importantes. Ao mesmo tempo, é comum para os doentes expressarem uma falta de compreensão relativamente às causas da gota e da estratégia terapêutica empregada, algo que se deve, segundo eles, à falta de informação sobre como gerir a sua condição, por parte dos seus médicos. Outros doentes também relataram que o esquecimento da toma de medicação era o principal fator que limitava a sua adesão ao tratamento. Por outro lado, a idade parece produzir um efeito oposto com doentes mais velhos a se revelarem mais aderentes do que os mais novos [98].

Paradigmaticamente, num estudo em que foi testada o papel da intervenção farmacêutica durante um ano, Mikuls et al. mostraram que o contacto, por via telefónica, entre farmacêuticos e doentes, conseguiu aumentar a adesão ao alopurinol em cerca de 70% e dobrar o número de indivíduos, que atingiram consecutivamente marcas de urato sérico inferiores a 6 mg/dL [99]. Um outro estudo colocou farmacêuticos irlandeses de uma clínica não só a facultar informação relativa à gota e ao seu tratamento, mas também a proceder a uma monitorização mensal dos níveis de urato séricos de doentes com gota durante 2 anos. Em 29 dos 52 participantes constatou-se que 96,5% tinha conseguido atingir concentrações séricas de urato inferiores a 6 mg/dL, enquanto 58,6% tinha atingido valores inferiores a 5 mg/dL [100].

Por seu lado, alguns farmacêuticos admitem que nem sempre revelam informação pertinente sobre a estratégia terapêutica aos seus doentes. Na base disto, crê-se que esteja não só alguma falta de informação, mas também a reduzida comunicação que existe com os outros profissionais de saúde envolvidos na prescrição da medicação antigotosa. Um desses aspetos, por exemplo, prende-se com a dificuldade de farmacêuticos em perceber a duração do uso da colquicina em situações de profilaxia [101]. Para colmatar esta falha, o ideal seria promover a participação de farmacêuticos em atividades de educação contínua relativas à gestão da gota, trazendo ganhos de conhecimento que serão úteis aquando do próximo contacto com o doente. Esta situação foi precisamente comprovada por um estudo irlandês, que envolveu a realização de um questionário por 173 farmacêuticos antes de uma intervenção educacional sob a forma de um vídeo. Por

exemplo, antes da intervenção apenas 35,3% dos inquiridos tinha respondido que o tratamento de primeira linha consistia na combinação um inibidor da xantina oxidase com um agente profilático, enquanto só 28,9% respondeu que o início da TRU deveria estar acompanhado de uma profilaxia com colchicina. O mesmo questionário foi então repetido após visualização do referido vídeo, só que desta vez revelou resultados muito mais positivos [102]. Contudo a principal dificuldade relacionada relatada por farmacêuticos, no que diz respeito à monitorização desta doença, prende-se com a sua dificuldade em avaliar adequadamente a adesão dos doentes à TRU. Neste sentido aumentar a disponibilidade de sistemas eletrónicos capazes de gerar um alerta sempre que não dê uma renovação da medicação no prazo estabelecido, seria, por exemplo, uma medida bem-vinda [101].

6. Conclusão

A gota é uma doença de origem multifatorial, que se vê frequentemente associada a outras comorbilidades. É, também, uma das doenças crónicas mais mal geridas em todo o mundo, e, com uma prevalência crescente, isso traduzir-se-á num maior número de indivíduos com qualidade de vida menor, ao qual, por consequência, acrescem maiores custos sociais.

Através do uso de certos fármacos é possível tratar crises agudas de gota e reduzir a solubilidade do monourato de sódio abaixo do seu nível de solubilidade. Aliás, é possível otimizar o sucesso de uma intervenção farmacológica com antigotosos, delineando uma estratégia que visa a monitorização regular dos níveis de ácido úrico séricos, os quais se deverão situar, de preferência, abaixo dos 6 mg/dL. Os farmacêuticos comunitários podem ser agentes fundamentais neste processo, não só através da monitorização desses valores, como também pela literacia em saúde que podem transmitir aos seus doentes, em virtude de serem os profissionais de saúde mais acessíveis à população. Para este efeito, a sua participação em atividades de formação educativa sobre a gestão da gota e a criação de programas que melhor permitam vigiar a adesão do doente à terapêutica representam a chave para o sucesso da intervenção farmacêutica.

Este tema serviu também de base a uma formação que foi dada à equipa da FM (Anexo 3).

Conclusão global

Para mim, a realização da unidade curricular “Estágio” revelou-se uma peça chave na integração dos conhecimentos adquiridos ao longo destes anos em faculdade, permitindo-me usar a componente académica como o ponto de partida de todas as atividades e projetos que desenvolvi durante o meu estágio curricular. Poder ter tido a oportunidade de estagiar quer em farmácia hospitalar, quer em farmácia comunitária permitiu-me conhecer as várias vertentes da profissão farmacêutica e contactar com múltiplas áreas de conhecimento.

A componente hospitalar expandiu a minha visão daquilo que era o campo de atuação do farmacêutico em meio hospitalar, principalmente com a sua integração em equipas multidisciplinares, em que todos concorrem para assegurar que ao doente certo chega o medicamento certo. Por seu turno, a componente de farmácia comunitária foi importante para constatar que o farmacêutico é realmente alguém em quem o utente deposita a maior das confianças, ao ponto de ser muitas vezes o primeiro profissional de saúde a quem se dirige na eventualidade de problemas de saúde ou dúvidas.

Encerro com a ideia de que, enquanto aluno do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, este estágio foi uma experiência muito enriquecedora, e de que com a sua realização me sinto mais do que preparado para o exercício da profissão farmacêutica.

Bibliografia

- [1] SESARAM. Quem somos: Sobre o SESARAM. SESARAM.pt. [Internet] (Última vez atualizado a 29 de setembro de 2020) (Acedido em 1 de setembro de 2023)
- [2] Núcleo Farmacêutico Manual de Serviço: Orgânica Funcional do SF. SESARAM. 2011. (Última vez revisto: 2014)
- [3] Sousa, Carla; Sales, Filipa; Jardim, Helena; Oliveira, Bibiana; Garcia, Martinha; Beirão, Lurdes. Manual de serviço: Setor de Gestão. SESARAM. 2012 (Última vez revisto: 2015)
- [4] Fernandes, Maria Beatriz. Manual de serviço: Distribuição de medicamentos e Produtos Farmacêuticos em Regime de ambulatório. SESARAM. 2012
- [5] Sousa, Ana Margarida; Soares, Carla; Reis, Cândida; Serrado, Filipa; Pereira, Nélia; Correia, Romana; Lemos, Teresa; Jardim, Helena. Manual de Serviço: Distribuição de medicamentos e produtos farmacêuticos. SESARAM. 2010 (Última vez revisto: 2015)
- [6] Unidade de Produção. Manual de procedimentos de manipulados estéreis. SESARAM. 2020
- [7] Unidade de Produção. Manual de procedimentos de manipulados não estéreis. SESARAM. 2020
- [8] Núcleo Farmacêutico. Manual de serviço: Rede de frio. SESARAM. 2019
- [9] VIEGAS, E.; et al—Tópicos em Farmácia Clínica e Intervenção Farmacêutica. 1.^a Ed. VNG: MJGS, 2016. ISBN 978-980-8602-12-1
- [10] Battegay, Manuel; Ryom, Lene. Guidelines EACS 2019 Versão 10.0. European AIDS Clinical society. 2019. Disponível em: <https://www.eacsociety.org/media/guidelines-10.0-portuguese.pdf>
- [11] EMA. RCM: Descovy, emtricitabina/tenofovir alafenamida. 2016.
- [12] EMA. RCM: Tivicay, dolutegravir. 2014
- [13] Lee M, Eyer F, Felgenhauer N, Klinker HH, Spinner CD. Overdose of dolutegravir in combination with tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine in suicide attempt in a 21-year old patient. AIDS Res Ther. 2015;12:18. Published 2015 May 21. doi:10.1186/s12981-015-0054-y
- [14] Australian Government. Tenofovir alafenamide and renal adverse effects. 2022. Disponível em: <https://www.tga.gov.au/news/safety-updates/tenofovir-alafenamide-and-renal-adverse-effects> (Acedido em 6 de setembro de 2023)
- [15] EMA. RCM: Isentress. raltegravir. 2007
- [16] INFARMED I. P. Saiba mais sobre Psicotropicos e Estupefacientes. Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. 2016 (Acedido a 1 de setembro de 2023). Disponível em: http://www.infarmed.pt/documents/15786/1228470/22_Psicotropicos_Estupefa
- [17] INFARMED. RCM: Fentanilo Zentiva 25 µg/h adesivo transdérmico. 2022
- [18] Serviços Farmacêuticos. Manual de Farmácia: Centro de Informação de Medicamentos. 2010. SESARAM. (Última vez revisto: 2013)
- [19] INFARMED. RCM: Ceftazidima Basi 1000 mg/10 ml pó e solvente para solução injetável. 2022
- [20] Rosenbaum SB, Gupta V, Patel P, et al. Ketamine. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. [Última vez atualizado 26 de maio 2023].
- [21] INFARMED. RCM: Cetamina G.L. Pharma 50 mg/ml – Solução injetável ou para perfusão em ampolas. 2020
- [22] Farmácia dos Mares. Manual de Procedimentos. 2015

- [23] Reais, Carina; Mateus, Tânia. Manual de Gestão da Qualidade. Farmácia dos Mares. 2022
- [24] Abongwa M, Martin RJ, Robertson AP. A BRIEF REVIEW ON THE MODE OF ACTION OF ANTINEMATODAL DRUGS. *Acta Vet (Beogr)*. 2017;67(2):137-152. doi:10.1515/acve-2017-0013
- [25] Fernandes, Sofia et al. Protocolo de parasitoses intestinais, *Acta Pediatr Port* 2012;43(1):35-41
- [26] INFARMED. Medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM). Lisboa. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. [Internet] (Acedido a 3 de setembro de 2023). Disponível em: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/licenciamentos/locais-de-venda-mnsrm/lista_de_mnsrm
- [27] INFARMED. RCM: Pantelmin 100 mg comprimidos | Pantelmin 20 mg/ml suspensão oral. 2023
- [28] Goodman C, Keating G, Georgousopoulou E, Hespe C, Levett K. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhoea: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2021;11(8):e043054. Published 2021 Aug 12. doi:10.1136/bmjopen-2020-043054
- [29] Mekonnen SA, Merenstein D, Fraser CM, Marco ML. Molecular mechanisms of probiotic prevention of antibiotic-associated diarrhea. *Curr Opin Biotechnol*. 2020;61:226-234. doi:10.1016/j.copbio.2020.01.005
- [30] ANF. Fluxograma de indicação farmacêutica: Diarreia Aguda. Porto. Associação Nacional de farmácias. 2018
- [31] Atyflor®. Folheto Informativo Atyflor. 2023 [Internet] (Acedido a 4 de setembro de 2023) Disponível em: https://www.atyflor.pt/_files/ugd/845540_dfefbf67106b466c82f4735a861d5419.pdf
- [32] Direção Nacional da Ordem dos Farmacêuticos. Orientações para a Revisão da Medicação. 2021. Disponível em: https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/editor2/2021/Documentos/orm_of.pdf
- [33] Furtado, Cláudia; Oliveira, Rosália. Estatinas 2000-2013: Utilização, Despesa; Variações regionais e internacionais. INFARMED. 2014.
- [34] Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res*. 2014;88:3-11. doi:10.1016/j.phrs.2014.03.002
- [35] INFARMED. RCM: Atorvastatina Aurobindo comprimidos revestidos por película. 2022
- [36] Yanovski SZ, Yanovski JA. Progress in Pharmacotherapy for Obesity. *JAMA*. 2021;326(2):129-130. doi:10.1001/jama.2021.9486
- [37] Ritchie, H.; Roser, M. "Obesity". OurWorldInData.org. 2017. [Internet] Disponível em: <https://ourworldindata.org/obesity> (Acedido a 5 de setembro de 2023)
- [38] Popoviciu MS, Păduraru L, Yahya G, Metwally K, Cavalu S. Emerging Role of GLP-1 Agonists in Obesity: A Comprehensive Review of Randomised Controlled Trials. *Int J Mol Sci*. 2023;24(13):10449. Published 2023 Jun 21. doi:10.3390/ijms241310449
- [39] Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:74. Published 2019 Aug 28. doi:10.1186/s13098-019-0468-0
- [40] Garvey WT. New tools for weight-loss therapy enable a more robust medical model for obesity treatment: rationale for a complications-centric approach. *Endocr Pract*. 2013;19(5):864-874. doi:10.4158/EP13263.RA

- [41] Shetty S, Parthasarathy S. Obesity Hypoventilation Syndrome. *Curr Pulmonol Rep*. 2015;4(1):42-55. doi:10.1007/s13665-015-0108-6
- [42] Sarma S, Sockalingam S, Dash S. Obesity as a multisystem disease: Trends in obesity rates and obesity-related complications. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23 Suppl 1:3-16. doi:10.1111/dom.14290
- [43] WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO/Europe; 2022.
- [44] INE. Inquérito Nacional de Saúde: Há menos fumadores, mas aumentou o consumo arriscado de bebidas alcoólicas – 2019. 2020. [Internet] (Acedido em 20 de setembro de 2023)
- [45] Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab*. 2016;23(4):591-601. doi:10.1016/j.cmet.2016.02.005
- [46] Jeong D, Priefer R. Anti-obesity weight loss medications: Short-term and long-term use. *Life Sci*. 2022;306:120825. doi:10.1016/j.lfs.2022.120825
- [47] Ard J, Fitch A, Fruh S, Herman L. Weight Loss and Maintenance Related to the Mechanism of Action of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists. *Adv Ther*. 2021;38(6):2821-2839. doi:10.1007/s12325-021-01710-0
- [48] Canuto R, Garcez A, de Souza RV, Kac G, Olinto MTA. Nutritional intervention strategies for the management of overweight and obesity in primary health care: A systematic review with meta-analysis. *Obes Rev*. 2021;22(3):e13143. doi:10.1111/obr.13143
- [49] Seo MH, Lee WY, Kim SS, et al. 2018 Korean Society for the Study of Obesity Guideline for the Management of Obesity in Korea [published correction appears in J Obes Metab Syndr. 2019 Jun;28(2):143]. *J Obes Metab Syndr*. 2019;28(1):40-45. doi:10.7570/jomes.2019.28.1.40
- [50] Chakhtoura M, Haber R, Ghezzawi M, Rhayem C, Tcheroyan R, Mantzoros CS. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation. *EClinicalMedicine*. 2023;58:101882. Published 2023 Mar 20. doi:10.1016/j.eclim.2023.101882
- [51] INFARMED. RCM: Orlistato Ratiopharm 120 mg. 2016
- [52] INFARMED. RCM: Mysimba 8 mg/90 mg comprimidos de libertação prolongada. 2015
- [53] INFARMED. RCM: Saxenda 6 mg/ml, solução injetável em caneta pré-cheia. 2015
- [54] João S, Melícia A, Baptista Leite R. Diabéticos sem semaglutido: qual o verdadeiro problema? *Rev Port Med Geral Fam* [Internet]. 2023 [citado a 9 de Outubro de 2023];39(1):91-3. Disponível em: <https://rpmgf.pt/ojs/index.php/rpmgf/article/view/13670>
- [55] Alhabeed H, AlFaiz A, Kutbi E, et al. Gut Hormones in Health and Obesity: The Upcoming Role of Short Chain Fatty Acids. *Nutrients*. 2021;13(2):481. Published 2021 Jan 31. doi:10.3390/nu13020481
- [56] Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597-1604. doi:10.1056/NEJMoa1105816
- [57] Iepsen EW, Lundgren J, Dirksen C, et al. Treatment with a GLP-1 receptor agonist diminishes the decrease in free plasma leptin during maintenance of weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(5):834-841. doi:10.1038/ijo.2014.177

- [58] Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20 Suppl 1:5-21. doi:10.1111/dom.13129
- [59] Lin Wei-Wen et al. Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists, the Past, and Now—Focus on Its Anti-Obesity Effect. *Strait Circulation Journal*. 2021; Volume: 3; Issue: 3; Pages: 4-10; DOI: 10.6907/SCJ.202107_3(3).0002
- [60] Hjerpsted JB, Flint A, Brooks A, Axelsen MB, Kvist T, Blundell J. Semaglutide improves postprandial glucose and lipid metabolism, and delays first-hour gastric emptying in subjects with obesity. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(3):610-619. doi:10.1111/dom.13120
- [61] Farr OM, Sofopoulos M, Tsoukas MA, et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(5):954-965. doi:10.1007/s00125-016-3874-y
- [62] Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4473-4488. doi:10.1172/JCI75276
- [63] van Bloemendaal L, Veltman DJ, Ten Kulve JS, et al. Brain reward-system activation in response to anticipation and consumption of palatable food is altered by glucagon-like peptide-1 receptor activation in humans. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(9):878-886. doi:10.1111/dom.12506
- [64] Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892
- [65] McDermid, Eleanor. A quick guide to the STEP trials. *Medicine Matters*. 2023 [Internet] (Acedido em 25 de setembro de 2023)
- [66] Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
- [67] Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-1413. doi:10.1001/jama.2021.1831
- [68] Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224
- [69] Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study [published correction appears in *Lancet*. 2010 Mar 20;375(9719):984]. *Lancet*. 2009;374(9701):1606-1616. doi:10.1016/S0140-6736(09)61375-1
- [70] O'Neil PM, Birkenfeld AL, McGowan B, et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet*. 2018;392(10148):637-649. doi:10.1016/S0140-6736(18)31773-2
- [71] Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(2):138-150. doi:10.1001/jama.2021.23619

- [72] 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(9):1242-1251. doi:10.1111/dom.12932
- [73] Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(1):121-127. doi:10.1016/j.rbmo.2017.03.023
- [74] Roman YM. Moving the Needle in Gout Management: The Role of Culture, Diet, Genetics, and Personalized Patient Care Practices. *Nutrients*. 2022;14(17):3590. Published 2022 Aug 31. doi:10.3390/nu14173590
- [75] Golenbiewski J, Keenan RT. Moving the Needle: Improving the Care of the Gout Patient. *Rheumatol Ther*. 2019;6(2):179-193. doi:10.1007/s40744-019-0147-5
- [76] Punzi L, Medea G. Understanding and perceptions of gout: an interdisciplinary assessment among patients, physicians and pharmacists in Italy. *Reumatismo*. 2020;72(1):31-43. Published 2020 Apr 10. doi:10.4081/reumatismo.2020.1227
- [77] Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):192-202. doi:10.1097/BOR.0b013e3283438e13
- [78] Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(11):649-662. doi:10.1038/nrrheum.2015.91
- [79] Lawrence A, Scott S, Saparelli F, et al. Facilitating equitable prevention and management of gout for Māori in Northland, New Zealand, through a collaborative primary care approach. *J Prim Health Care*. 2019;11(2):117-127. doi:10.1071/HC18082
- [80] Associação Portuguesa de Nutrição. O Papel da Alimentação no Tratamento da Pessoa com Gota. E-book n.º 58. Porto: Associação Portuguesa de Nutrição; 2021.
- [81] Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(1):13-23. doi:10.1038/nrrheum.2012.143
- [82] Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *Lancet*. 2016;388(10055):2039-2052. doi:10.1016/S0140-6736(16)00346-9
- [83] George Nuki, Chapter 14 - Uricase Therapy of Gout, Editor(s): Robert Terkeltaub, Gout & Other Crystal Arthropathies, W.B. Saunders, 2012, Pages 174-186, <https://doi.org/10.1016/B978-1-4377-2864-4.10014-4>.
- [84] Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):400. doi:10.1007/s11926-013-0400-9
- [85] Fenando A, Rednam M, Gujarathi R, et al. Gout. [Updated 2022 Dec 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546606/>
- [86] Salama A, Alweis R. Images in clinical medicine: Tophi. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2017;7(2):136-137. Published 2017 Jun 6. doi:10.1080/20009666.2017.1328967
- [87] Kasper IR, Juriga MD, Giurini JM, Shmerling RH. Treatment of tophaceous gout: When medication is not enough. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):669-674. doi:10.1016/j.semarthrit.2016.01.005

- [88] Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system?. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(9):1598-1600. doi:10.1136/annrheumdis-2014-205304
- [89] Dalbeth N, Gosling AL, Gaffo A, Abhishek A. Gout [published correction appears in *Lancet*. 2021 May 15;397(10287):1808]. *Lancet*. 2021;397(10287):1843-1855. doi:10.1016/S0140-6736(21)00569-9
- [90] Pillinger MH, Mandell BF. Therapeutic approaches in the treatment of gout. *Semin Arthritis Rheum*. 2020;50(3S):S24-S30. doi:10.1016/j.semarthrit.2020.04.010
- [91] Gomes, Hugo A.; Campos, Juliana. Algoritmo do Tratamento da Gota. MGFamiliar.net. 2021 [Internet].
- [92] FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1187] [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar;73(3):458]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. doi:10.1002/acr.24180
- [93] INFARMED. RCM: Ilaris 150 mg pó para solução injetável. 2009
- [94] Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707
- [95] Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679-687. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
- [96] McMillan SS, Wheeler AJ, Sav A, King MA, Whitty JA, Kendall E, et al. Community pharmacy in Australia: a health hub destination of the future. *Res Social Adm Pharm*. 2013;9(6):863–875. doi: 10.1016/j.sapharm.2012.11.003.
- [97] McGowan B, Bennett K, Silke C, Whelan B. Adherence and persistence to urate-lowering therapies in the Irish setting. *Clin Rheumatol*. 2016;35(3):715-721. doi:10.1007/s10067-014-2823-8
- [98] Aung T, Myung G, FitzGerald JD. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:795-800. Published 2017 Apr 19. doi:10.2147/PPA.S97927
- [99] Mikuls TR, Cheetham TC, Levy GD, et al. Adherence and Outcomes with Urate-Lowering Therapy: A Site-Randomized Trial. *Am J Med*. 2019;132(3):354-361. doi:10.1016/j.amjmed.2018.11.011
- [100] Whiteman J, Pendleton A, Wright G. Can a clinical pharmacist-led gout clinic help patients achieve target serum uric acid levels? *Rheumatology*. 2018;57(suppl_3)doi: 10.1093/rheumatology/key075.215
- [101] Counsell AB, Nguyen AD, Baysari MT, Kannangara DRW, McLachlan AJ, Day RO. Exploring current and potential roles of Australian community pharmacists in gout management: a qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):54. Published 2018 May 9. doi:10.1186/s12875-018-0744-3
- [102] Dorris ER, Kieran M, Dalbeth N, McCarthy G. Pharmacist knowledge of gout management: impact of an educational intervention. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):30. Published 2022 May 23. doi:10.1186/s41927-022-00259-x

Anexos

Anexo 1. Modo de administração e preparação de uma solução injetável de cetamina

Cetamina

50 mg/ml – 10 ml

A Cetamina é um **ANESTÉSICO GERAL**, que pode ser usado quer em procedimentos de diagnóstico, quer em cirurgia.

Pode ser administrado isoladamente, ou em associação com outros anestésicos em adultos, adolescentes e crianças.

Vias de Administração

- **Perfusão Intravenosa:** Mais adequada para procedimentos mais longos.
- **Injeção Intravenosa (IV) ou Intramuscular (IM):** Mais adequadas para procedimentos curtos.

A administração numa veia ou músculo deve ser realizada lentamente.

Quando este fármaco é injetado diretamente numa veia, a administração deve ocorrer durante pelo menos 1 minuto.

Modo de Administração

- **Perfusão Intravenosa**

Vantagens: Tempo de recuperação mais curto e melhor estabilidade de sinais vitais em relação a administração intermitente.

Concentração: 1mg/ml de cetamina

Diluir 500 mg de solução de cloridrato de cetamina (1 ampola) em **500 ml** de uma das seguintes soluções:

- **Solução Injetável de cloreto de sódio a 0,9%**
- Solução Injetável de cloreto de sódio a 0,18% m/v e dextrose a 4% m/v
- Solução Injetável de Ringer
- Solução Injetável de lactato de Ringer

Após diluição: **USAR IMEDIATAMENTE**, de maneira a **salvaguardar contaminação**.

Se não for utilizado imediatamente, os tempos e as condições de conservação não devem exceder 12 horas a 2-8°C, a menos que a diluição/reconstituição tenha ocorrido em condições assépticas.

Estabilidade físico-química comprovada para 48 horas a 25°C.

Para a Indução da Anestesia Geral: 0,5-2 mg/kg (dose total de indução)

Para a manutenção da Anestesia Geral: 10-45 microgramas/kg/min (aprox. 1-3 mg/min) utilizando uma perfusão de microgotejamento (*microdrip*).

Nota: A dose necessária pode ser reduzida quando se usa um agente bloqueador neuromuscular de ação prolongada.

- **Injeção Intravenosa (IV)**

Dose inicial: 1-4,5 mg/kg

Para uma **Dose** de 2 mg/kg ter-se-á:

Início do efeito anestésico em cirurgia: 30 segundos após injeção

Duração do efeito anestésico: 5-10 minutos

Obstetrícia: Para parto vaginal ou cesariana estão recomendadas doses entre 0,2-1,0 mg/kg.

- **Injeção Intramuscular (IM)**

Dose inicial: 6,5-13 mg/kg

Para uma **Dose** de 10 mg/kg ter-se-á:

Início do efeito anestésico em cirurgia: 3-4 minutos após injeção

Duração do efeito anestésico: 12-25 minutos

Obstetrícia: Não podem ser feitas recomendações.

Instruções de Utilização

USAR APENAS SE A SOLUÇÃO ESTIVER LÍMPIDA, INCOLOR E SEM PRECIPITAÇÃO!

A Cetamina **não deve ser misturada** com barbitúricos e Diazepam na mesma seringa ou solução para perfusão.

Não Congelar;

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Este fármaco deve ser administrado preferencialmente de estômago vazio, pelo que nada deve ser administrado/ingerido por via oral pelo menos 6 horas antes da anestesia.

Populações especiais:

- **Idoso (>65 anos):** Em situações de cirurgia, o uso de cetamina mostrou-se adequado nesta população, podendo ser usada isoladamente ou em combinação com outros anestésicos.
- **Insuficientes hepáticos:** Em doentes com cirrose ou outra forma de insuficiência hepática, deve-se considerar uma redução de dose.

* Todas as doses são dadas em termos de base de cetamina.

Fonte:

G.L Pharma GmbH. Cetamina G.L. Pharma 50 mg/ml - Solução Injetável ou para perfusão em ampolas. 2020 [Folheto Informativo]

Elaborado por: Luís Moreira

Anexo 2. Guião de Nutrição Parentérica

Guia de Prescrição de Nutrição Parentérica - Núcleo Farmacêutico | Hospital Dr. Nélito Mendonça

SITUAÇÃO CLÍNICA	Diagnóstico:				 Serviço de Suporte da RIAM Hospital
NOME DO (A) DOENTE					
INFORMAÇÃO PERTINENTE	Idade (anos):		Peso (kg):		
	Nº do Processo Clínico:		Peso Ideal (IBW):		
	Altura (m):		IMC:	#DIV/0!	Consultar Folha de Informação Clínica do(a) doente
INDICAÇÃO PARA NP					
OUTRAS OBSERVAÇÕES					

Itens	Referências Diárias (kcal ou g ou ml)/kg/dia	Fonte	Valores escolhidos para o (a) doente em causa (Ref. Diárias x Peso)	Prescrição - Previsão	Esquema Escolhido (1,2,3) ou Volume da Bolsa (1,2,3)
APORTE CALÓRICO (kcal)					
D. CIRÚRGICO (Perioperatório)	25 - 30	b,c	25 - 30	0	
D. CRÍTICO	12 - 25	d,e	12 - 25	0	
D. ONCOLÓGICO	25 - 30	f	25 - 30	0	
Síndrome do Intestino Curto	25 - 35	g,i	25 - 35	0	
Doença Inflamatória Intestinal	30 - 35	h,i	30 - 35	0	
APORTE HÍDRICO (ml)					
	Ref. Diárias	Fonte	Val. Escolh	Prescrição	Esq. Escolhido
Necessidades normais no adulto	30 - 40	j,l	0 - 0	0	
Adulto Jovem Ativo (16-30 anos)	40	k	0		
Maioria dos Adultos	35	k	0		
Idoso (> 65 anos)	30	k	0		
Aportes (ml/dia)			175		
Perdas (ml/dia): Drenagens, Vômitos, Fistulas, Urina			90		
Balanço Hídrico (ml/dia)			85		

APORTE PROTEICO Valor previsto AA (g/kg) Valor previsto N (g/kg)	Ref. Diárias	Fonte	Val. Escolh	Prescrição	Esq. Escolhido
D. CIRÚRGICO (Perioperatório)	1,2 - 1,5	b,j	0 - 0	0	
	0,192 - 0,24		0 - 0	0	
D. CRÍTICO	1,2 - 2	d,e	0 - 0	0	
	0,192 - 0,32		0 - 0	0	
D. ONCOLÓGICO	1 - 1,5	f,i	0 - 0	0	
	0,16 - 0,24		0 - 0	0	
Doença Inflamatória Intestinal	1,2 - 1,5	h,i	0 - 0	0	
	0,192 - 0,24		0 - 0	0	
Síndrome Intestino Curto	1,2 - 1,5	g,j	0 - 0	0	
	0,192 - 0,192		0 - 0	0	
APORTE GLUCOSE (g)					
	Ref. Diárias	Fonte	Val. Escolh	Prescrição	Esq. Escolhido
D. CIRÚRGICO (Perioperatório)	3,125 - 3,75	c,i	0 - 0	0	
D. CRÍTICO	2 - 5	m,n	0 - 0	0	
D. ONCOLÓGICO	1,575 - 4,25	o	0 - 0	0	
Doença Inflamatória Intestinal	3 - 3,5	i	0 - 0	0	
Síndrome Intestino Curto	3 - 4,2	i	0 - 0	0	

APORTE LÍPIDOS (g)	Ref. Diárias	Fonte	Val. Escolh.	Prescrição	Esq. Escolhido
D. CIRÚRGICO (Perioperativo)	0.7 - 1.5	i	0 - 0	0	
D. CRÍTICO	≤ 1.5	e	≤ 0	0	
D. ONCOLÓGICO	0.7 - 1.9	o	0 - 0	0	
Doença Inflamatória Intestinal	1.333333 - 1.555556	i	0 - 0	0	
Síndrome Intestino Curto	0.888889 - 1.244444	i	0 - 0	0	
RELAÇÃO Kcal/PROTEÍCAS/g N	Fonte		Val. Precon.	Previsão	Esq. Escolhido
Doença Inflamatória Intestinal		i	130-140:1	##### : 1	
Síndrome Intestino Curto		i	120-140:1	##### : 1	
D. CIRÚRGICO (Perioperatório)	Stress leve	j	130-150:1	##### : 1	
	Stress moderado-grave	j	110-120:1	##### : 1	
D. CRÍTICO		p	70-100:1	##### : 1	
D. ONCOLÓGICO	Stress leve	j	130-150:1	##### : 1	
	Stress moderado-grave	j	110-120:1	##### : 1	
DISTRIBUIÇÃO G/L (%)	Fonte		Val. Precon.	Previsão	Esq. Escolhido
Doença Inflamatória Intestinal		i	50/50	##### / #####	
Síndrome Intestino Curto		i	60/40	##### / #####	
D. CIRÚRGICO (Perioperativo)		c	60/40 ou 70/30	##### / #####	
D. ONCOLÓGICO		o	50/50	##### / #####	

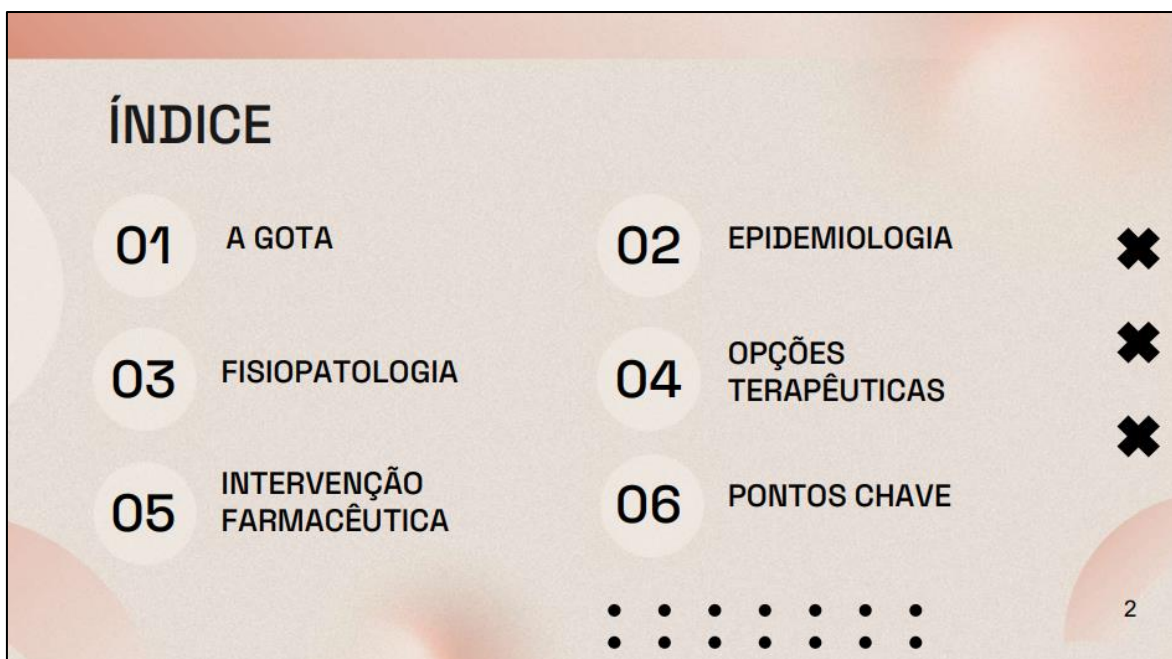
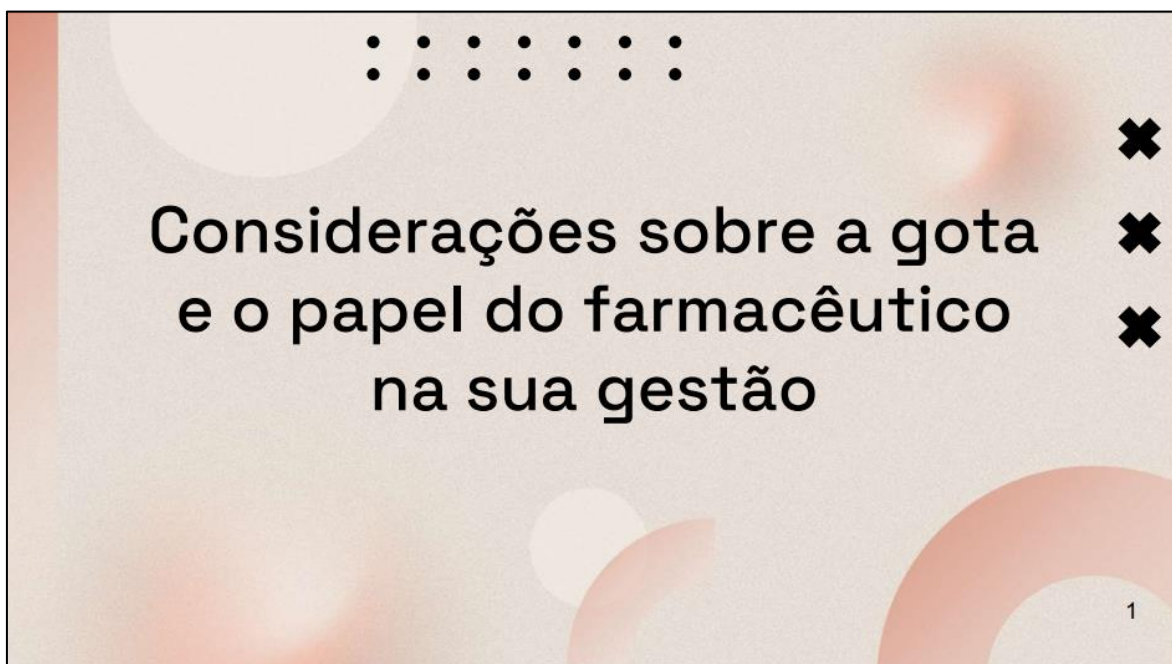
APORTE ELETROLÍTOS	Ref. Diárias	Fonte	Val. Escolh.	Prescrição	Esq. Escolhido
Cálcio (mEq)	10 - 15	s	10 - 15		
Sódio (mEq/kg)	1 - 2	s	0 - 0		
Magnésio (mEq)	8 - 20	s	8 - 20		
Potássio (mEq/kg)	1 - 2	s	0 - 0		
Fósforo (mmol)	20 - 40	s	20 - 40		
Cloro	O suficiente para manter o equilíbrio ácido-base	s	O suficiente para manter o equilíbrio ácido-base		
Acetato	O suficiente para manter o equilíbrio ácido-base	s	O suficiente para manter o equilíbrio ácido-base		
Soluções de Eletrólitos Disponíveis nos SF					

APORTE VITAMINAS	Ref. Diárias	Fonte	Val. Escolh.	Prescrição	Esq. Escolhido
Tiamina (mg)	6	s	6		
Riboflavina (mg)	3,6	s	3,6		
Niacina (mg)	40	s	40		
Ácido Fólico (mcg)	600	s	600		
Ácido Pantotênico (mg)	15	s	15		
Piridoxina (mg)	6	s	6		
Cianocobalamina (mcg)	5	s	5		
Biotina (mcg)	60	s	60		
Ácido Ascórbico (mg)	200	s	200		
Vitamina A (mcg)	990	s	990		
Vitamina D (mcg)	5	s	5		
Vitamina E (mg)	10	s	10		
Vitamina K (mcg)	150	s	150		
CERNEVIT®	Vitaminas Hidrossolúveis e Lipossolúveis				
SOLUVIT® N	Vitaminas Hidrossolúveis				
VITAUPID® N Adulto	Vitaminas Lipossolúveis				

APORTE OLIGOELEMENTOS	Ref. Diárias			Fonte	Val. Escolh			Prescrição	Esq. Escolhido
Crômio (mcg)	≤	10		s	≤	10			
Cobre (mg)	0,3	–	0,5	s	0,3	–	0,5		
Manganês (mcg)	55			s	55				
Selênio (mcg)	60	–	100	s	60	–	100		
Zinco (mg)	3	–	5	s	3	–	5		
ADDAVEN®									
TRACUTIL®									

Fontes Bibliográficas:

- a. Peterson CM, Thomas DM, Blackburn GL, Heymsfield SB. Universal equation for estimating ideal body weight and body weight at any BMI. Am J Clin Nutr 2016;103:1197e203
- b. ESPEN. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. 2017
- c. ESPEN. ESPEN guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery. 2009
- d. ASPEN. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult: critically ill patient. 2021
- e. ESPEN. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. 2019
- f. ESPEN. ESPEN practical guideline: Clinical nutrition in cancer. 2021
- g. ESPEN. Management of acute intestinal failure: A position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group. 2016
- h. ESPEN. ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. 2023
- i. Hospital La Fe. Manual de nutrición artificial del Hospital La Fe. 2015
- j. Pauls, Belén. Nutrición Parenteral. 2021
- k. Hospital Son Llatzer (Fundación Signo). Protocolo de Nutrición Parenteral en Adultos. 2011
- l. ESPEN. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. 2017
- m. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive Care. 2009
- n. Aguiar, Maria. Nutrição Parentérica. Prescrição, Produção e Acompanhamento Clínico. 2016 (Dissertação de Mestrado)
- o. ESPEN. Parenteral Nutrition on Non-Surgical Oncology. 2009
- p. ASPEN. Guidelines for the provision and Assessment of Nutrition Support therapy in the adult critically ill Patient: Society of Critical Care Medicine and ASPEN. 2016
- q. ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: On Cardiology and Pneumology. 2009
- r. Boutreau P. et al. Glucose-lipid ratio is a determinant of nitrogen balance during total parenteral nutrition in critically ill patients: a prospective, randomized, multicenter blind trial with an intention-to-treat analysis. 2005
- s. ASPEN. Appropriate Dosing for Parenteral Nutrition: ASPEN recommendations. 2020



01

A GOTA



3

01. A GOTA



SOBRE A DOENÇA

Artrite inflamatória marcada por **hiperuricemia** persistente da qual resulta a formação e deposição de cristais de monourato de sódio no interior ou em redor das articulações.

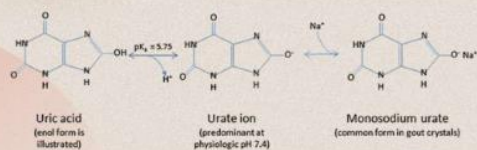
Origem Multifatorial

Fatores genéticos – polimorfismo nos genes *ABCG2* e *SLC2A9*

Fatores epigenéticos – Estilos de vida, hábitos alimentares, medicação, etc.

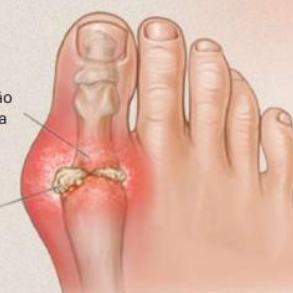
Frequentemente associada a outras comorbilidades

Dislipidemia, hipertensão, doença cardiovascular, diabetes, insuficiência renal, obesidade e síndrome metabólica.



Articulação inflamada

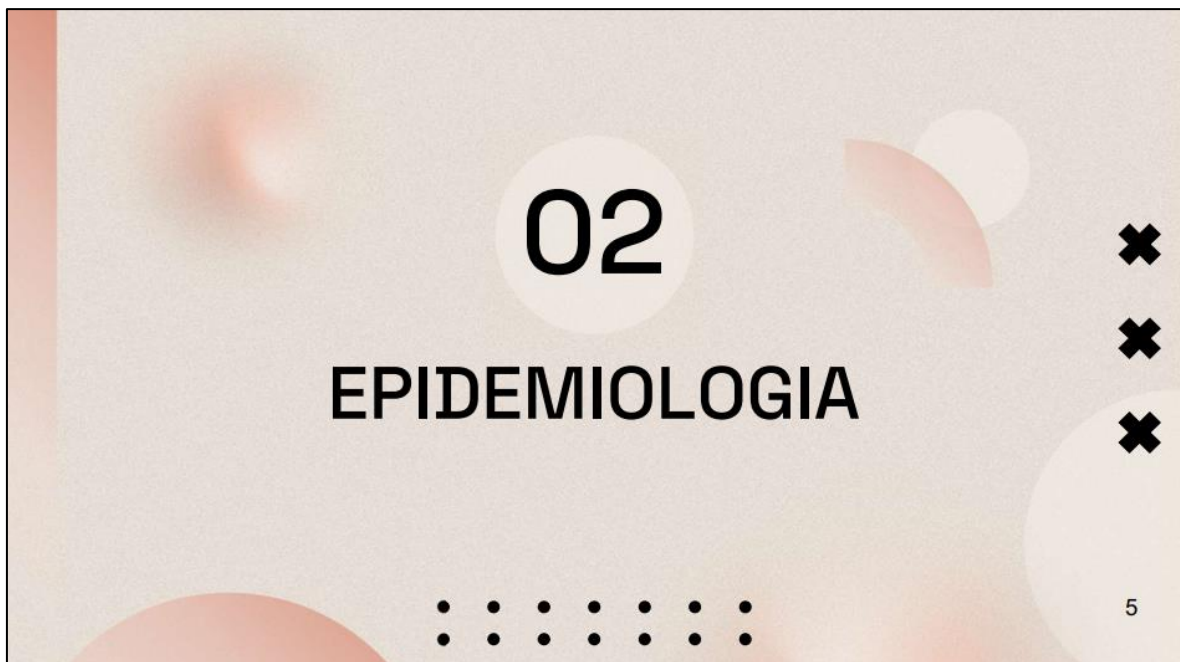
Cristais de ácido úrico



4

[1] [2] [3]







- Estima-se que 1-4% da população mundial sofra de gota;
- Em certos países da Oceânia a sua prevalência chega a exceder os 10%;
- Asiáticos e Habitantes das ilhas do Pacífico tem maior predisposição para desenvolver gota;
- Mais comum em homens que que mulheres (3:1)

↑ Prevalência Global da Gota e da Hiperuricemia

Alterações nos hábitos alimentares a nível global, População envelhecida, Obesidade, Doenças crónicas associadas, e uso frequente de diuréticos

[1] [2]



7

Num estudo realizado entre 2011 e 2013, a prevalência da gota situava-se nos 1,3% da população portuguesa.

Homens: 2,60%

Mulheres: 0,08%



[4]



8

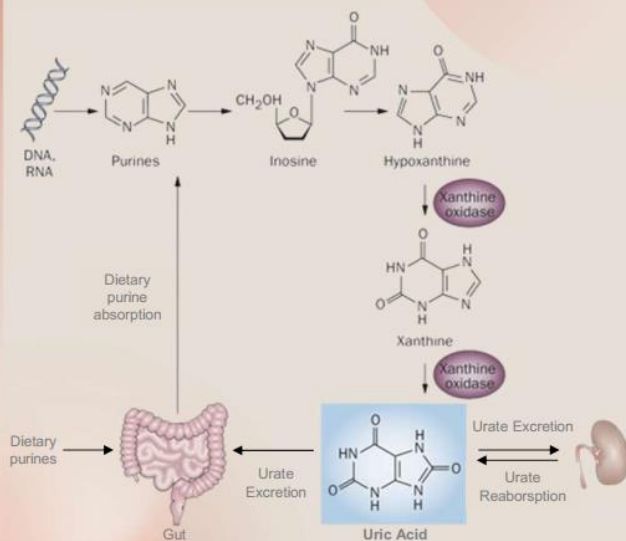
03

FISIOPATOLOGIA



9

03. FISIOPATOLOGIA



- O ácido úrico é o principal metabolito resultante da metabolização de purinas no organismo humano.
- A principal via de produção de purinas é hepática, enquanto uma menor parte é adquirida por meio da alimentação.
- Cerca de 2/3 da excreção de urato dá-se através dos rins, e uma menor parte acontece a nível gastrointestinal.

[2] [5]

10

✖ Os níveis de urato séricos de um indivíduo vão depender do equilíbrio entre a sua produção ao nível do fígado e a sua eliminação renal/gastrointestinal.



Fases da evolução da Gota

1ª
Hiperuricemia sem evidência da deposição de cristais de urato ou manifestação de gota



2ª
Deposição de cristais sem manifestação de gota



3ª
Deposição de cristais e crises de gota



4ª
Tofos gotosos, gota crónica, erosões radiográficas



O **1º sinal de manifestação** da gota tipicamente envolve a inflamação do dedo grande do pé, mas também pode envolver as mãos, os joelhos, os punhos, os cotovelos e os tornozelos.

Após a 1ª crise de gota, há doentes que não experienciam eventos recorrentes, enquanto noutros as crises gotosas são tão frequentes, que a patologia evolui para a cronicidade.

[2]

12

04

OPÇÕES TERAPÊUTICAS



13

04. OPÇÕES TERAPÊUTICAS



DIAGNÓSTICO

Confirmação de cristais em amostras de líquido sinovial ou fluido da bursa;
Aspirados de tofo



SUCESSO FARMACOLÓGICO

- o Polimorfismos genéticos
- o Grau de expressão gênica;
- o Etnia e Raça;
- o Meio ambiente;
- o Interações fármaco-fármaco;
- o Adesão à medicação
- o Condição social
- o Estilos de vida e hábitos alimentares;
- o Microbiota;



[1] [2]

14

04. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

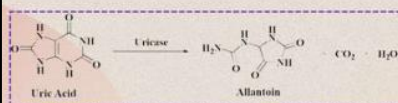


OBJETIVO DA FARMACOTERAPIA TRU

Redução dos níveis séricos de urato abaixo do limite de solubilidade.

Recomendação da EULAR e ACR: $< 6 \text{ mg/dL}$ (no mínimo)

Em situações onde a gota se manifesta sob a forma de tofos ou há crises de gota frequentes, tanto a EULAR como a ACR recomendam níveis séricos de urato $< 5 \text{ mg/dL}$.



Allantoína: mais hidrossolúvel do que o ácido úrico

1 Inibidores da Xantina Oxidase (IXO)

Alopurinol e Febuxostat

2 Uricosúricos

Probenecid

3 Urato-oxidase (Uricase) recombinante

Pegloticase

EULAR: European of Associations for Rheumatology
ACR: American College of Rheumatology
TRU: Terapias Redutoras de Urato

[2] [6] [7]

15

04. OPÇÕES TERAPÊUTICAS



POPULAÇÃO ALVO DA FARMACOTERAPIA TRU

Nem todos os indivíduos com hiperuricemia vão desenvolver gota

De acordo com a EULAR e ACR não é recomendado o tratamento de hiperuricemia assintomática



Diagnóstico comprovado de gota + 1 das seguintes características (ACR e EULAR):

- ✓ ≥ 2 crises agudas de gota no ano anterior (ou 1 se DRC concomitante em estadiu superior ou igual a 2);
- ✓ Presença de tofos por meio de avaliação clínica;
- ✓ Nefrolitíase

Também devem ser consideradas (EULAR):

- Pessoas com menos de 40 anos;
- Níveis de urato sérico muito elevados ($\geq 8 \text{ mg/dL}$);
- Comorbilidades: Hipertensão, Insuficiência renal e cardíaca, Doença coronária

[6] [7]

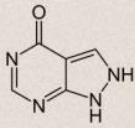
16

04. OPÇÕES TERAPÊUTICAS



1 Inibidores da Xantina Oxidase (IXO)

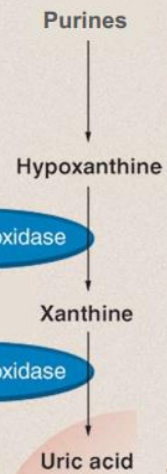
Principal Classe Terapêutica usada no tratamento da gota



Alopurinol

- Primeira linha de tratamento na terapêutica de redução de urato
- Análogo purínico
- Barato e bem-tolerado
- Efeitos secundários: Mielosupressão e Transaminases elevadas
- Interação com Azatioprina: Possibilidade de mielosupressão grave
- Reações Adversas: Síndrome de hipersensibilidade ao alopurinol (0,1%)
→ *Rash* cutâneo associado à insuficiência renal, uso de diuréticos, e elevadas doses iniciais de alopurinol nos primeiros meses de tratamento.
- Dose inicial: 100 mg/dia em todos os doentes (exceção: doentes com DRC estadio 4 ou superior: ≤50 mg/dia).
- Dose de manutenção: > 300 mg/dia. A dose inicial deve ir sendo aumentada 100 mg a cada 2-4 semanas, até um máximo de 800 mg/dia.

[2] [8]



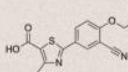
17

04. OPÇÕES TERAPÊUTICAS



1 Inibidores da Xantina Oxidase (IXO)

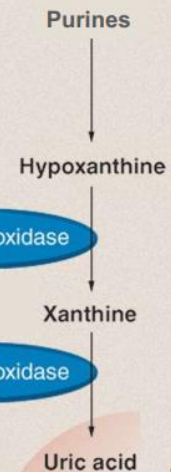
Principal Classe Terapêutica usada no tratamento da gota



Febuxostate

- Primeira linha de tratamento na terapêutica de redução de urato
- Análogo não-purínico
- Geralmente prescrito quando a terapêutica com alopurinol se revela ineficaz
- Mais potente do que o alopurinol
- Interação com Azatioprina
- Possível risco cardiovascular??
- Dose inicial: 20-40 mg/dia
- Dose de manutenção: 40-80 mg/dia

[2]



18



FÁRMACOS QUE AFETAM OS NÍVEIS SÉRICOS DE URATO



- Diuréticos da ansa de (ex: furosemida) e Tiazidas
→ Aumentam a reabsorção de ácido úrico no túbulo proximal: **↑ níveis séricos de urato**



Outros antihipertensores:

Losartan mostrou ser capaz de inibir o transportador URAT1: **↓ níveis séricos de urato**



- Fenofibrato
Terapêutica adjuvante na presença de dislipidemia

[2]

19



FARMACOTERAPIA – CRISES AGUDAS DE GOTA

OBJETIVO: Resolução rápida da dor através do controlo da inflamação.

A terapia deve ser iniciada o mais rápido possível após um episódio sintomático de gota.

A TRU deve ser mantida pelo doente, mesmo que haja um desses episódios.



AINES



Colquicina



Prednisolona

Podem ser usados em monoterapia ou em combinação entre si, o que acontece sobretudo em situações de gota poliarticular.

+ Gelo tópico

[2][8]



20



FARMACOTERAPIA – CRISES AGUDAS DE GOTA



AINES



Devem ser prescritos na dose máxima para o período mais curto, enquanto o episódio de gota decorre:

Ex: Naproxeno 500 mg (2x/dia)
Ibuprofeno 600 mg (3x/dia)



Prednisolona

Elevada potência anti-inflamatória;

30-35 mg/dia

Doentes com insuficiência renal avançada: uso inevitável de corticosteroides.

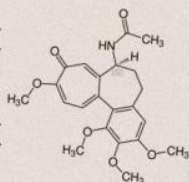
[2] [8]



21



FARMACOTERAPIA – CRISES AGUDAS DE GOTA



Colquicina



- Agente anti-inflamatório
- Mecanismo de ação proposto: Inibição da polimerização de microtúbulos → Disrupção do inflamassoma NLRP3.
- 1 mg nas primeiras 12h, seguido de 0,5mg no primeiro dia. Manter dose baixa (0,5mg) nos dias subsequentes: 0,5 mg (2x/dia) ou 0,5 mg (3x/dia) até à resolução da crise de gota
- Reações Adversas: Diarreia, miopatia, agranulocitose
- Redução de dose: Insuficientes renais e toma concomitante de inibidores da CYP 3A4 ou inibidores da glicoproteína-p
- Obriga a precauções: Doentes que tomam Estatinas ou com insuficiência hepática
- Evitada em situações que obriguem à toma de claritromicina

[2] [8]



22



FARMACOTERAPIA – PROFILAXIA

Dadas as flutuações que podem ocorrer nos níveis séricos de urato, tanto a EULAR como a ACR recomendam a realização de profilaxia no mínimo entre 3-6 meses durante a realização da TRU.

- Colquicina – 0,5 mg 2x/dia OU 0,5 mg/dia
OU
- Dose baixa de AINE
OU
- Dose Baixa de Prednisolona (<5 mg/dia)

A profilaxia deve ser mantida se:

1. a doença permanecer ativa (presença de tofos, crises agudas de gota, níveis séricos de urato não controlados, gota crônica);
2. Pelo menos até 6 meses após ter sido atingido o alvo de urato sérico em doentes ou pelo menos até 3 meses desde a última crise aguda de gota.

[2] [8]



23



MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

OBJETIVO: Manutenção do estado saúde e prevenção de complicações associadas às comorbilidades



PROMOVER

- Exercício físico regular/Perda de peso (↓níveis séricos de urato e melhoria dos painéis lipídico, glicémico e hipertensivo).



EVITAR/EM MODERAÇÃO

- Bebidas alcoólicas ou açucaradas
- Dietas ricas em purinas (marisco, carnes vermelhas, peixes gordos vísceras, enchidos).

Dieta por si só não é suficiente para o controlo da gota, e por isso deve ser considerada apenas como adjuvante da TRU

[2]



24

04. OPÇÕES TERAPÊUTICAS



TRATAMENTO DA GOTA

TERAPIA HIPORURICEMIANTE
(TRU)

Alopurinol
Febuxostate



PROFILAXIA



MEDIDAS NÃO
FARMACOLÓGICAS

Colquicina
AINES
Prednisolona



[8]



25

05

INTERVENÇÃO FARMACÊUTICA



26

Apesar de ser uma doença cuja fisiopatologia é conhecida e dos tratamentos disponíveis, a gota é geralmente mal gerida

01

Aumento na frequência de episódios de crises de gota nos primeiros 6 meses de início da TRU

02

Receio das reações adversas

03

Falta de informação fornecida por profissionais de saúde, motivado por consultas curtas onde não há tempo para dar a entender a estratégia terapêutica e fisiopatologia da gota



Esquecimento da toma de medicação

04

05

Não cumprimento dos níveis de urato séricos estipulados, por insuficiente monitorização dos níveis de ácido úrico

06

Uso intermitente de alopurinol/febuxostate

[9]

27



OPORTUNIDADES PARA A MELHORIA À ADESÃO TERAPÊUTICA



Programas liderados por farmacêuticos



- Criação de programas multidisciplinares que fomentem a adesão terapêutica com Alopurinol ou Febuxostate.

→ Num estudo americano que envolveu 100 participantes, a intervenção de um farmacêutico por intermédio da veiculação de informação terapêutica e nutricional presente em *guidelines*, fez com que 70% conseguissem atingir consecutivamente em 2 ocasiões os níveis de urato séricos pretendidos;

O envolvimento farmacêutico na gestão de gota aumenta significativamente o número de doentes que atinge concentrações séricas de urato inferiores a 6 mg/dL.

Os mesmos doentes têm também menos episódios de crises de aguda relativamente àqueles onde não se regista acompanhamento farmacêutico.

[10]

28

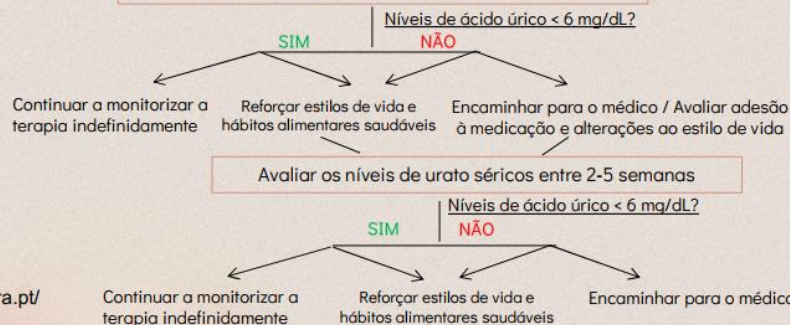
OPORTUNIDADES PARA A MELHORIA À ADESÃO TERAPÊUTICA

ALGORITMO PROPOSTO PELA
ACR PARA A OTIMIZAÇÃO DO
TRATAMENTO DA GOTA
(adaptado para farmácia
comunitária)

IXO + Profilaxia para episódios de gota

Alopurinol OU Dose baixa de colchicina OU
Febuxostate Dose baixa de AINE OU
Dose baixa de Prednisolona

Aconselhar estilos de vida e hábitos alimentares saudáveis
Avaliar os níveis de urato séricos entre 2-5 semanas



[1]
agotanaonospara.pt/

29

06

PONTOS-CHAVE

30

Conclusões



A gota é uma doença inflamatória, cuja prevalência global está a aumentar, estando associada a múltiplas comorbilidades.



Através de estratégias terapêuticas bem delineadas é possível diminuir a deposição de cristais de urato, e assim eliminar a inflamação causada.



Os fármacos usados dividem-se entre os anti-inflamatórios usados em situações de crises de gota aguda e os que são capazes de reduzir os níveis de urato séricos.



É uma das condições crónicas piores geridas em termos de cuidados de saúde.



Abordagens multidisciplinares podem ajudar a manter os níveis de urato séricos abaixo de 6 mg/dL.



31

Referências

- 1) Golenbiewski J, Keenan RT. Moving the Needle: Improving the Care of the Gout Patient. *Rheumatol Ther*. 2019;6(2):179-193. doi:10.1007/s40744-019-0147-5
- 2) Roman YM. Moving the Needle in Gout Managem2022;14(17):3590. Published 2022 Aug 31. doi:10.3390/nu14173590
- 3) Martillo MA, Nazzari L, Crittenden DB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):400. doi:10.1007/s11926-013-0400-9
- 4) Associação Portuguesa de Nutrição. O Papel da Alimentação no Tratamento da Pessoa com Gota. E-book n.º 58. Porto: Associação Portuguesa de Nutrição; 2021.
- 5) Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(1):13-23. doi:10.1038/nrrheum.2012.143
- 6) N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Aug;72(8):1187] [published correction appears in *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Mar;73(3):458]. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760. doi:10.1002/acr.24180
- 7) Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209707
- 8) Gomes, Hugo A., Campos, Juliana. Algoritmo do Tratamento da Gota. 2021. MGFamiliar.net [Internet].
- 9) Aung T, Myung G, FitzGerald JD. Treatment approaches and adherence to urate-lowering therapy for patients with gout. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:795-800. Published 2017 Apr 19. doi:10.2147/PPA.S97927
- 10) Mikuls TR, Cheetham TC, Levy GD, et al. Adherence and Outcomes with Urate-Lowering Therapy: A Site-Randomized Trial. *Am J Med*. 2019;132(3):354-361. doi:10.1016/j.amjmed.2018.11.011



32



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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