



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Madalena Raquel Fernandes Garcia

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Madalena Raquel Fernandes Garcia

Farmácia Queija Ferreira

fevereiro de 2023 a maio de 2023



Hospital Karin Grech

maio de 2023 a julho de 2023



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

Orientador: Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos Somoza

Monitor Farmácia Hospitalar: Doutora Lilian M. Azzopardi e Doutora Francesca Wirth

Monitor Farmácia Comunitária: Doutor Carlos Luís Queija Ferreira

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, 12 de outubro de 2023

Madalena Raquel Fernandes Garcia

Agradecimentos

O presente relatório de estágio representa a conclusão de uma importante etapa na minha vida, a vida académica. Nela tive a oportunidade de crescer e redescobrir-me enquanto pessoa, tendo vivido momentos inesquecíveis que jamais irei esquecer. Em cinco anos aprendi a amar uma cidade que, não sendo verdadeiramente minha, tornou-se o meu porto de abrigo e o local onde irei querer sempre voltar, independentemente do rumo que a bússola da minha vida quiser levar.

Em primeiro lugar, agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Fernando Fernandez-Llimos Somoza que, generosamente disponibilizou todo o seu conhecimento e ajuda, de forma a levar este projeto por um bom caminho, incentivando-me cada dia a fazer mais e melhor.

À Farmácia Queija Ferreira, e em particular ao doutor Carlos Luís Queija Ferreira e toda a sua equipa técnica que, desde o primeiro momento e sem hesitar, colocaram ao meu dispor todas as ferramentas necessárias a um bom desempenho e crescente aumento de sabedoria, aliadas a um espírito de interajuda e companheirismo.

A todos os profissionais do Hospital Karin Grech pela forma amável como me acolheram e pelo constante conhecimento transmitido diariamente.

À Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e a todo o corpo docente e não-docente desta instituição que, ano após ano, contribuem de forma exímia para a contínua formação de todos os estudantes e futuros profissionais de saúde que por lá passam.

A todo o meu núcleo de amigos que tive a oportunidade de conhecer e que, de uma forma ou de outra, sempre me incentivaram a não desistir e a perseguir convictamente todos os meus sonhos. Em particular a vocês, Bia, Zé, Eva Zerbo, Renata e Eva Gonçalves, que desde o primeiro dia estiveram lá incansavelmente e nunca me deixaram cair através da vossa forma generosa, divertida e carinhosa de ver a vida.

Não menos importante, agradeço também a todos vós que, apesar dos muitos quilómetros de distância, nunca se esqueceram da amiga madeirense, em especial à Pestana, uma pessoa a quem tenho a sorte de poder chamar de amiga há mais de 17 anos, e que sempre me apoiou em todos os momentos da minha vida. Considero-vos a todos a personificação ideal daquilo que tantos conhecem como uma «segunda família» que eu tão bem escolhi.

Ao Taborda que, em tão pouco tempo foi capaz de criar em mim um sentimento tão sincero e genuíno, demonstrando dia após dia um outro lado da vida que até então, ainda não conhecia. Obrigada por toda a paciência, compreensão e afeto diários e por nunca desistires de despoletar em mim, a minha melhor versão.

Quero também deixar o meu profundo agradecimento aos três pilares mais importantes da minha vida, ao meu pai, mãe e irmã que, de forma incansável sempre fizeram de tudo para me apoiar nas derrotas e aplaudir nas conquistas. Sem a vossa presença incondicional, nada disto seria possível

e um dia mais tarde quero ser aquilo que vocês sempre foram para mim, pois são sem dúvida, um exemplo a seguir.

Por fim, mas não menos importante, quero dedicar este trabalho ao meu avó que, nos últimos meses virou estrelinha e que, através da sua forma bastante peculiar de estar na vida, certamente estará orgulhoso desta minha conquista.

A todos vocês que são com toda a certeza a minha maior fonte de inspiração, dedico este trabalho.

«Educação nunca foi despesa. Sempre foi um investimento com retorno garantido»

Sir Arthur Lewis

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto culmina, após 5 anos de estudos, com um período de estágio de 6 meses que podem ser divididos entre duas instituições de saúde (farmácia comunitária e hospitalar) tendo as duas vertentes como principal objetivo, o contacto com a realidade profissional e a aplicação na prática dos diversos conhecimentos adquiridos ao longo do curso. Assim, optei por dar início a este novo desafio na farmácia Queija Ferreira durante três meses (de fevereiro a maio de 2023) e logo de seguida, parti para Malta durante outros dois meses, onde tive a oportunidade de estagiar no Karin Grech Hospital (de maio a julho de 2023) tendo regressado a Portugal para finalizar o processo de estágio até meados do mês de agosto de 2023.

O principal objetivo do presente relatório de estágio, passa por apresentar as atividades que mais despoletaram em mim o sentido de curiosidade e interesse em cada um destes locais, bem como os projetos de investigação que, em conformidade com a sua maior relevância e utilidade atuais foram selecionados para integrarem este relatório. Assim, este documento encontra-se dividido em duas partes principais (Parte I e Parte II) estando a primeira parte subdividida em secção A e secção B.

A Parte I – secção A inicia-se com uma breve contextualização da farmácia (local, horário de funcionamento, principal público-alvo, constituição da equipa profissional e principais serviços prestados à comunidade) bem como uma cronologia das tarefas que tive a oportunidade de realizar, acompanhadas de uma breve descrição e enquadramento. Para além disso, inclui também as três atividades, sendo uma delas referente à correta utilização das canetas de insulina com uma breve introdução relativa aos diferentes tipos de insulina que atualmente se encontram disponíveis em farmácia comunitária, outra relacionada com um dos principais serviços concedidos não só aos utentes mas principalmente aos lares e instituições de geriatria, a preparação individualizada da medicação e por fim, os três métodos contracetivos de emergência que podem ser aconselhados em situações devidamente identificadas para o efeito.

A Parte I – secção B segue a mesma linha de pensamento, iniciando-se com uma sucinta contextualização do local seguida de uma apresentação e explicação das principais tarefas realizadas no dia a dia que me guiaram para a escolha de três casos clínicos que descrevo logo de seguida nesta secção: acompanhamento de uma paciente com foco na dualidade anticoagulante e antiplaquetário, follow-up de uma outra utente com especial atenção no desenvolvimento de uma nova complicação clínica – gota, e ainda, seguimento de um utente da ala geriátrica.

Por fim, exponho a Parte II com dois temas de projeto relacionados com duas das principais complicações contemporâneas do mundo atual, a diabetes e doenças cardiovasculares, tendo escolhido abordar a tirzepatida no tratamento da diabetes mellitus tipo 2 e os inibidores da PCSK9 para redução dos níveis de c-LDL e do risco cardiovascular.

Índice Geral

Declaração de Integridade.....	iii
Agradecimentos	iv
Resumo	vii
Índice de Figuras, Tabelas e Anexos.....	x
Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.....	xi
Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular.....	1
Secção A – Farmácia Comunitária	1
1 - Contextualização do Estágio Curricular.....	1
2 – Cronograma e sua explicação.....	2
3 - Exemplos de Atividades Desenvolvidas.....	4
Atividade 1: Correta utilização das canetas de insulina na diabetes mellitus	4
Atividade 2: Preparação individualizada da medicação.....	6
Atividade 3: Contraceção de emergência.....	8
Secção B – Farmácia Hospitalar	10
1 - Contextualização do Estágio Curricular.....	10
2 – Cronograma e sua explicação.....	11
3 - Exemplos de Atividades Desenvolvidas.....	13
Atividade 1: Acompanhamento de uma paciente com foco na dualidade anticoagulante versus antiplaquetário.....	13
Atividade 2: Follow-up de uma utente com especial atenção no desenvolvimento de uma nova complicação clínica – gota	15
Atividade 3: Acompanhamento de um utente da ala geriátrica.....	17
Parte II. Temas de Desenvolvimento	19
Tema de Desenvolvimento I – Tirzepatida no tratamento da diabetes mellitus tipo 2	19
1. Introdução.....	19
1.1. Escolha do Tema de Desenvolvimento.....	19
2. Diabetes Mellitus tipo 2.....	19
2.1. Generalidades, prevalência e fatores de risco	19
2.1. Insulina.....	20
2.2. Mecanismos de resistência.....	22
2.3. Tratamento da diabetes mellitus tipo 2	24
2.3. Incretinas	24
2.3.1. GLP-1	25

2.3.2. GIP	27
2.4. Fármacos incretinomiméticos	28
2.5. Eficácia e segurança desta classe terapêutica	28
Tema de Desenvolvimento II – Inibidores da PCSK9 para redução dos níveis de c-LDL e do risco cardiovascular	29
1. Introdução.....	29
1.1. Escolha do Tema de Desenvolvimento.....	29
2. Doenças Cardiovasculares	29
2.1. Generalidades, prevalência e fatores de risco	29
2.2. Artérias: organização estrutural e sua mudança em quadros ateroscleróticos.....	30
2.3. Aterosclerose: fisiopatologia.....	31
2.3.1. Formação de partículas LDL oxidadas	31
2.3.2. Desenvolvimento de células espumosas e posterior núcleo necrótico	32
2.3.3. Ruptura da capa fibrosa com consequente formação de um trombo	33
2.4. Terapêutica	34
2.4.1. Inibidores da PCSK9	34
2.4.1.1. Modo de atuação.....	35
2.4.1.2. Segurança e eficácia	37
2.4.1.3. Preconização da sua utilização	36
Considerações finais.....	38
Anexos	48

Índice de Figuras

Figura 1. Mecanismo de secreção da insulina estimulada pela glicose.....	21
Figura 2. Mecanismo de ação celular do GLP-1	26
Figura 3. Organização estrutural de uma artéria e suas principais mudanças na aterosclerose.....	31
Figura 4. Esquema de formação de um trombo.....	34
Figura 5. Mecanismo de ação a nível celular dos inibidores da PCSK9	35

Índice de Tabelas

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária....	2
Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar	11

Índice de Anexos

Anexo I. Panfleto informativo, elaborado na Farmácia Queija Ferreira acerca da correta utilização das canetas de insulina no tratamento da diabetes mellitus.....	48
Anexo II. Site auxiliar para um correto aconselhamento aquando de um pedido de utilização de contraceção de emergência.....	51
Anexo III. Fluxograma de auxílio no momento de aconselhamento aquando de um pedido de utilização de contraceção de emergência.....	54
Anexo IV. Apresentação de um caso clínico com foco na dualidade anticoagulante versus antiplaquetário.....	55
Anexo V. Perfil de um paciente que teve a oportunidade de analisar numa das visitas à rehab ward 10.....	65
Anexo VI. «Pharmaceutical Care Issue» utilizado como um auxílio da prática clínica no Karin Grech Hospital.	69
Anexo VII. Breve apresentação pessoal realçando as principais atividades realizadas durante o estágio no Karin Grech Hospital.	70
Anexo VIII. Certificados obtidos após conclusão dos respetivos cursos «Curso de Intervenção do Farmacêutico na Pessoa com Asma e Rinite Alérgica» e «Curso de Intervenção do Farmacêutico na Pessoa com Gota» realizado através da Ordem dos Farmacêuticos.....	74

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos

ACAT – acil CoA colesterol acetiltransferase
AINEs – anti-inflamatórios não esteroides
AMP – adenosina monofosfato
AMPK – *AMP-activated protein kinase*
ATP – adenosina trifosfato
AVC – acidente vascular cerebral
CIRC – *calcium induced calcium release*
DM – diabetes mellitus
DPP4 – dipeptidil peptidase 4
EMA – agência europeia do medicamento
eNOS – sintetase endotelial do óxido nítrico
FQF – farmácia Queija Ferreira
GIP – *gastric inhibitory peptide*
GLP-1 – *glucagon like peptide 1*
GRP – *gastrin releasing peptide*
HDL – *high density lipoprotein*
IMC – índice de massa corporal
iPCSK9 – inibidores da pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9
IRS – *insulin receptor substrate*
IVA – imposto sobre o valor acrescentado
JNK – *c-Jun N-terminal kinase*
KGH – *Karin Grech Hospital*
LDL – *low density lipoprotein*
LDLR – *LDL receptor*
LH – hormona luteinizante
LPS – padrões moleculares associados a patógenos
MCV – *main celular volume*
MM – medicamentos manipulados
MNSRM – medicamento não sujeito a receita médica
MSRM – medicamento sujeito a receita médica
NPH – *neutral protamine hegedorn*
NSTEMI – *non-ST elevation myocardial infarction*
NSU – níveis séricos de urato
PCI – *percutaneous coronary intervention*
PDK-1 – phosphoinositide-dependent protein kinase-1

PI3K – *phosphoinositide 3-kinase*
PIC – preço impresso na cartonagem
PIM – preparação individualizada da medicação
PIP2 – *phosphatidylinositol biphosphate*
PIP3 – *phosphatidylinositol triphosphate*
PKA / B / C – *protein kinase A / B / C*
PNV – plano nacional de vacinação
PP2A – protein phosphatase 2A
PRM – problemas relacionados à medicação
PRN – *Pro Re Nata*
PVF – preço de venda à farmácia
PVP – preço de venda ao público
RBC – *red blood cells*
SIGREM – sistema integrado de gestão de resíduos e medicamentos
SNC – sistema nervoso central
STEMI – *ST elevation myocardial infarction*
TLR – *toll like receptors*
TRAU – terapêutica de redução do ácido úrico
VDCC – *voltage dependent calcium channels*
WSS – *wall shear stress*

Parte I. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A – Farmácia Comunitária

1 - Contextualização do Estágio Curricular

O estágio curricular em farmácia comunitária detalhado neste relatório, foi realizado na Farmácia Queija Ferreira entre 6 de fevereiro e 6 de maio, estando a mesma localizada na Avenida Fernão Magalhães nº1588, uma das principais avenidas do concelho do Porto que lhe confere uma elevada afluência por parte dos utentes, estando rodeada de escolas, estabelecimentos comerciais, transportes públicos, clínicas, residências e estádio do dragão. Assim, conseguimos desde já prever que o público-alvo será abrangente a muitas faixas etárias e classes económicas, desde clientes habituais a clientes esporádicos e até mesmo estrangeiros, o que nos permite contactar diariamente com diferentes situações devendo o nosso atendimento ser adaptado a cada uma delas, individualmente.

O horário de estágio previamente acordado com o Diretor Técnico da Farmácia passou pela alternância semanal entre a parte da manhã das 9h às 16h e a parte da tarde das 14h às 21h de modo a que, tanto eu como a minha colega também estagiária da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, conseguíssemos tirar o maior proveito desta aprendizagem de forma particular. De maneira a contactar com todos os tipos de atendimentos, tive também a oportunidade de estagiar a um sábado e domingo e ainda fazer um turno noturno das 17h30 às 24h.

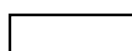
A sua direção técnica encontra-se sob alçada do Dr. Carlos Luís Queija Ferreira que, por sua vez, é também o proprietário, estando disponível à comunidade durante todo o ano desde as 8h30 às 24h em dias úteis e das 9h às 22h aos fins de semana e feriados. Possui 6 balcões de atendimento, os quais se encontram ao dispor de 13 profissionais farmacêuticos que, para além de contribuírem de forma exímia para os habituais atendimentos ao público de dispensa de medicamentos / produtos de cosmética ou de uso veterinário, realizam uma série de outras atividades como a medição de parâmetros bioquímicos (pressão arterial, glicemia, triglicéridos e colesterol), administração de vacinas não incluídas no PNV e medicamentos injetáveis, preparação de medicamentos manipulados (MM), realização embora de forma já esporádica, de testes de despiste ao SARS-CoV2, entregas ao domicílio, preparação individualizada da medicação (PIM) através de dispositivos compartimentados e descartáveis (Q-packs) não só para residências sénior como também para utentes devidamente identificados e o VALORMED® «uma sociedade sem fins lucrativos à qual está atribuída a responsabilidade da gestão dos resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso de origem doméstica através do SIGREM».^[1] De ressaltar ainda que este estabelecimento foi recentemente equipado com um sistema robotizado Gollmann que, de certa forma permite economizar tempo e recursos aquando da receção de encomendas e dispensa de medicamentos.

2 – Cronograma e sua explicação

Durante o período de estágio na Farmácia Queija Ferreira efetuei as seguintes tarefas enumeradas na Tabela 1.

Tabela 1. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia comunitária

Atividades	fevereiro	março	abril	maio
Verificação e Receção de Encomendas (diárias e mensais)				
Armazenamento e reposição de produtos farmacêuticos				
Organização do espaço da farmácia				
Controlo de prazos de validade				
Medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos				
Preparação individualizada da medicação				
Preparação de medicamentos manipulados				
Preparação e organização dos pedidos de entrega ao domicílio				
Atendimento e aconselhamento farmacêutico				
Formações				
Desenvolvimento de atividades				
Realização dos Projetos I e II				



Não realizei



Observei ou realizei em conjunto com um profissional da farmácia



Realizei de forma autónoma com supervisão

Ao longo dos três meses na farmácia comunitária, tive a oportunidade de realizar diversas tarefas que me permitiram adquirir uma série de valências que certamente me auxiliaram ao longo de todo o processo de estágio. Inicialmente desempenhei atividades mais em backoffice, nomeadamente a receção de encomendas provenientes dos três principais armazenistas da farmácia,

Alliance Healthcare, OCP e Coopprofar, o que me deu a oportunidade de ficar um pouco mais familiarizada com o sistema informático SIFARMA 2000, de contactar com algumas marcas comerciais e associá-las à substância ativa e também de reconhecer com maior facilidade os diferentes espaços da farmácia. Durante a receção das mesmas foi sempre necessário ter em atenção o stock de cada produto, pois aqueles que apresentassem stock nulo teríamos de atualizar com o prazo de validade e colocá-los na prateleira, stock negativo era significado de reservas pagas e stock superior a zero, eram encaminhados para o robô. De modo a conferir os dados da fatura com os dados do sistema informático, era necessário proceder a alguns ajustes, nomeadamente para os produtos sem PIC (preço impresso na cartongem) que na sua grande generalidade correspondiam a MNSRM (medicamentos não sujeitos a receita médica). Nestes, o PVP era definido de acordo com as margens comerciais da farmácia, uma vez que acabam por contribuir para grande parte das suas receitas. Para produtos com PIC, habitualmente MSRM, bastava atualizar o PVF (preço de venda à farmácia) uma vez que o PVP já se encontrava definido. No fim, bastava incluir no valor final o valor do imposto sobre o valor acrescentado (IVA). Posteriormente seguíamos para o armazenamento dos produtos, onde a grande maioria era colocada no robô, outra parte era separada para as prateleiras de produtos diários e outra seguia para a zona dos medicamentos já faturados. Para além destas, tínhamos ainda o armazém dos medicamentos OTC's como produtos de venda livre e cosmética que, de acordo com as campanhas em vigor poderiam ser armazenados em lineares e gôndolas presentes na área de atendimento ao público.

Em alguns atendimentos era solicitada a medição de parâmetros bioquímicos e fisiológicos na Sala de Boas Práticas, atividade que permite ao farmacêutico colocar em prática alguns dos conhecimentos assimilados ao longo do curso que, devem ser utilizados para um correto aconselhamento ao utente e promoção à literacia em saúde através da indicação de determinados valores de referência de certas medições.

A preparação individualizada da medicação é um serviço realizado todos os dias da semana numa sala devidamente equipada para o efeito, havendo cinco farmacêuticas responsáveis. A minha contribuição para o sucesso da mesma passou pela separação das necessidades semanais de cada lar, pela separação das formas farmacêuticas, e dupla verificação dos Q-packs antes de serem transportados para as residências / dispensados aos utentes.

Tive também a oportunidade de iniciar desde cedo a observação de atendimentos ao balcão, o que me deu asas para, tempos depois iniciar esta prática sob supervisão e mais tarde de forma autónoma. Este é sem dúvida o serviço que mais nos desafia diariamente enquanto profissionais mas é também o que nos permite, de forma próxima ao utente, colocar em prática muitos dos conceitos adquiridos, tendo sempre em vista o bem-estar do paciente que ali se encontra.

3 - Exemplos de Atividades Desenvolvidas

Atividade 1: Correta utilização das canetas de insulina na diabetes mellitus

Ao longo do estágio curricular na Farmácia Queija Ferreira, tive a oportunidade de assistir a um atendimento ao balcão, no qual foi solicitada uma breve explicação acerca da correta utilização de canetas de insulina, um dos principais dispositivos empregues no tratamento da diabetes mellitus, tendo para isso, elaborado um panfleto informativo que se encontra na secção dos anexos (Anexo I).

Antes de avançarmos ao cerne do tema, considero pertinente realçar alguns pontos característicos dos diferentes tipos de insulina, também relevantes para uma otimização da terapia. Relativamente à insulina, esta pode ser agrupada em dois grandes grupos: insulina humana e análogos de insulina que, por sua vez, diferem consoante o início e duração de ação e pico de efeito.^[2]

As de ação rápida (como Lispro, Aspártica e Glulisina) usadas para suprimir hiperglicemias pós-prandiais, iniciam a sua ação 15-30 minutos após a administração permitindo que haja um menor desfasamento entre o pico de insulina e o de glicose, oferecendo assim uma melhor qualidade de vida ao utente pela maior flexibilidade no momento de administração. As de ação regular, também conhecidas como insulinas humanas (como Actrapid, Humulin, Hypurin e Neutral) apresentam o seu início de ação em torno de 30min-1h tendo a particularidade de serem as únicas administradas por via intravenosa em casos de emergência (por exemplo, cetoacidose diabética). As de ação intermédia como a NPH, têm duração no organismo por, não mais de 10-16h, permitindo que haja uma cobertura completa da insulina basal (necessário administrá-las 2 a 4 vezes por dia). Importa referir que, a existência de um pico de ação por volta das 4h após injeção, faz com que seja necessário a ingestão de uma refeição antes de deitar, de modo a evitar quadros hipoglicémicos durante o período noturno. Por fim, as de longa duração de ação que iniciam o seu propósito entre 1-2h após a aplicação, geralmente necessitam de ser utilizadas apenas uma vez por dia (como a Decludec). De destacar que, este tipo de insulinas não apresenta pico de ação, fornecendo um efeito basal constante de maior interesse entre as refeições e em jejum.^[2,3]

Relativamente às canetas de insulina, estas podem ser descartáveis ou reutilizáveis e permitem que pessoas com destreza manual limitada ou problemas de visão consigam administrá-la com alguma independência. São dispositivos possuidores de características vantajosas, nomeadamente a acessível legibilidade da dose (alguns deles com memória possibilitando a visualização da dose anteriormente administrada e hora) facilidade de administração e transporte, e design pouco semelhante a um dispositivo médico que, para alguns utentes lhes proporciona uma maior adesão ao tratamento. Além disso, possibilitam a administração de reduzidas doses de insulina, particularmente útil nas populações idosa e pediátrica.^[4,5]

A correta eficácia da terapêutica com insulina depende de vários fatores chave, de entre os quais podemos ressaltar o tipo de insulina utilizada, a ingestão calórica, mistura correta das suspensões, atividade física capaz de aumentar a sensibilidade do músculo à insulina, diversas

condições de saúde ou doença como por exemplo insuficiência renal e cardíaca, comprimento (4mm é normalmente o mais adequado para todas as faixas etárias, excetuando indivíduos com distúrbios que os impeça de segurar de forma adequada a caneta) ângulo da agulha (90°) e a quantidade disponível de tecido muscular ou subcutâneo, cuja espessura depende do sexo, índice de massa corporal, idade, etnia, morfologia do indivíduo e pressão exercida durante a injeção.^[6]

O tecido subcutâneo é o preferencial para efetuar a administração, pois se a mesma ocorrer a nível muscular aumentamos a probabilidade de sobredosagem pela maior taxa de absorção que se verifica neste local, com consequente aumento do risco de hipoglicemia. Em certos casos, nomeadamente naqueles onde a distância da superfície da pele ao músculo é menor ou igual ao comprimento da agulha, torna-se necessário realizar uma prega cutânea, preferencialmente na zona do abdómen (em pessoas magras, quando a prega é realizada na zona da coxa, podemos ter o efeito oposto, ou seja, diminuimos a distância) e para tal, utilizamos o dedo polegar e indicador.^[6]

Assim, a sequência ideal para administração de insulina passa por: começar por verificar que estamos perante a caneta e insulina desejadas, muitas delas com cores diferentes de modo a auxiliar este processo; homogeneizar se estivermos perante suspensões, movendo para a frente e para trás sob a palma das mãos e para cima e para baixo; inserir nova agulha; bater suavemente na caneta de modo a desfazer qualquer bolha de ar que possa existir na parte superior; verificar o fluxo livre da agulha selecionando 2 unidades; erguer uma prega (se necessário) e injetar a insulina lentamente introduzindo a agulha na superfície da prega cutânea por um período de 10 segundos após o êmbolo ser pressionado, de modo a evitar o gotejamento ou refluxo e assim obter a dose completa; retirar a agulha pelo mesmo ângulo em que foi inserida e rejeitá-la. Nunca será demais lembrar que a transmissão de agulhas não é recomendada de modo a evitar o seu bloqueamento (levaria à administração de doses menores) transmissão de infeções e contaminações.^[6]

Um aspeto muito importante da administração passa pela rotação do local de injeção através de um esquema rotativo, o qual divide a zona em diferentes quadrantes de modo a espaçar 2 a 3 cm entre cada injeção.^[6] Diversas zonas podem ser consideradas desde o abdómen (zona preferencial para absorção de insulinas de ação rápida) braços e coxas (locais prediletos para insulinas de longa duração de ação) e nádegas para insulinas de duração intermédia.^[7]

No que diz respeito às complicações associadas a esta forma de terapia, salientamos as lipodistrofias que, poderão surgir mediante a utilização do mesmo local para a injeção, reutilização de agulhas e ainda, administração de insulina em doses elevadas. Adicionalmente podemos referir os pequenos hematomas e hemorragias locais aquando da perfuração de um vaso sanguíneo ou leito capilar que, em nada afetam a absorção de insulina.^[6]

Relativamente ao armazenamento, as insulinas podem ser conservadas tanto no frigorífico (entre 2 e 8°C) sendo neste caso necessário retirá-la cerca de 30 minutos antes da aplicação, como a uma temperatura ambiente que não oscile mais do que os 15 a 30°C, não mais por um período de 30 dias.^[6]

Atividade 2: Preparação individualizada da medicação

De acordo com a Organização das Nações Unidas, o envelhecimento populacional está a tornar-se numa das transformações sociais mais significativas do século XXI a nível mundial, com implicações transversais a todos os setores da sociedade. Estima-se que esta faixa etária cresça 3% por ano e que o número de idosos duplique até 2050 passando de 962 milhões em 2017 (13% da população global) para 2,1 mil milhões em 2050.^[8] Em Portugal e, de acordo com o Instituto Nacional de Estatística, o índice de envelhecimento que compara a população idosa (idade igual ou superior a 65 anos) com a população dos 0 aos 14 anos (população jovem) atingiu em 2021 o valor de 184,9 idosos por cada 100 jovens, demonstrando assim o progressivo aumento da esperança média de vida.^[9]

Os idosos, devido às comorbilidades que geralmente apresentam, são os principais consumidores de medicamentos, embora várias outras condições médicas podem ser alvo de polimedicação.^[10] Apesar de não existir uma definição consensual, este é um termo comumente definido como a utilização diária de cinco ou mais medicamentos,^[11] sendo por norma um mecanismo facilitador de problemas relacionados ao uso do medicamento (PRMs) e consequentemente de baixa efetividade e segurança da terapia. Encontra-se inversamente relacionado com não adesão à terapêutica (estimada entre 20 a 70% entre os idosos)^[12] que pode ser intencional (ação voluntária por parte do doente que, devido a crenças, fatores socioeconómicos, expectativas reduzidas em relação à medicação, decide voluntariamente não cumprir com o esquema posológico) e não intencional (esquecimento / dificuldade em gerir de forma correta a medicação que por vezes é demasiado complexa ou é prescrita por um número elevado de prescritores diferentes). Assim, e de modo a minimizar o número de hospitalizações e acréscimo nos custos em saúde, surge sobre esta problemática um elevado interesse por parte da comunidade científica.^[13]

A PIM (preparação individualizada da medicação) é uma das possíveis estratégias utilizadas para melhorar esta lacuna e define-se sumariamente como «o serviço a partir do qual o farmacêutico organiza as formas farmacêuticas sólidas, para uso oral, de acordo com a posologia prescrita, por exemplo, em um dispositivo de múltiplos compartimentos (ou em fita organizada por toma em alvéolos) selado de forma estanque na farmácia e descartado após utilização. Inclui-se neste serviço a informação prestada sob a forma escrita ou de pictogramas e oralmente, referente ao uso responsável do medicamento, tendo por objetivo auxiliar o utente na correta administração dos medicamentos e promover uma melhor adesão à terapêutica.» Para este serviço incluem-se não só pessoas idosas e doentes polimedicados, mas também utentes cuja terapêutica se encontra à responsabilidade de um cuidador que apresenta dificuldades em gerir a medicação, utentes identificados pelo farmacêutico devido às suas características pessoais (como dificuldades na manipulação dos medicamentos, não adesão à terapêutica não intencional, ect), utentes que reportam dificuldade no processo de uso do medicamento (ao confundirem, por exemplo, os momentos de toma) entre outros.^[14]

Apesar de todas as vantagens que este serviço apresenta, alguns obstáculos são colocados em causa nomeadamente com as formas farmacêuticas revestidas. Para além de ser necessário assegurar a estabilidade da substância ativa na caixa dispensadora durante o tempo previsto para a sua utilização (normalmente 1 semana) é também necessário fazê-lo com o revestimento que, se for degradado mais rapidamente que o princípio ativo, poderá resultar na libertação do fármaco em doses demasiado elevadas ou no local errado do trato gastrointestinal, comprometendo assim a sua ação terapêutica. Este procedimento não é aplicável a medicamentos higroscópicos (por exemplo formas orodispersíveis e efervescentes) nem às seguintes formas farmacêuticas como adesivos transdérmicos, dispositivos de inalação, injetáveis, supositórios, entre outros, que requerem dispensa fora da mesma ainda que entregue em simultâneo. Antes de proceder à inclusão de medicamentos cuja forma farmacêutica é embalada em blisters do tipo alumínio-alumínio ou em blisters opacos de cor mais escura (sugere a necessidade de proteção da luz) torna-se necessário consultar previamente a literatura antes de proceder à sua inclusão. Adicionalmente, certos medicamentos que contenham, por exemplo, ativos sensibilizantes ou alergénicos como as penicilinas, medicamentos citotóxicos e outros cuja embalagem primária inclua agentes exsiccantes como o metilfenidato, deverão ser excluídos deste processo por questões legais e de segurança.^[14]

Antes de darmos início ao processo é necessário realizar uma avaliação farmacêutica através de uma entrevista inicial (durante a recolha de informação deverá existir uma avaliação crítica, de modo a detetar duplicações / discrepâncias medicamentosas e interações major) e revisão da medicação que poderá resultar ou não na prestação do serviço. Ter em atenção que, numa primeira dispensa da PIM, é indispensável demonstrar a forma de utilização e conservação, a informação contida na etiquetagem e o prazo de validade. De modo a avaliar a adesão à terapêutica, no momento da entrega da caixa dispensadora / dispositivo deverá ser calculada a diferença entre o total de medicamentos dispensados e o total de medicamentos devolvidos (descartados através do programa VALORMED). Caso o farmacêutico detete alguma anomalia, deverá intervir em conformidade e em simultâneo com outros profissionais de saúde e cuidadores informais – ato que deverá ser tido de igual modo em conta, sempre que existirem alterações no tratamento. De ressaltar que, a verificação final necessita de ser realizada por um farmacêutico não envolvido na preparação, através da recontagem das unidades de cada alvéolo do dispositivo.^[14]

A FQF dispõe de um serviço de preparação individualizada da medicação (Q-PACK) o qual abrange 5 lares de idosos da região do grande Porto e 12 utentes identificados como beneficiários do serviço. Para tal, utiliza uma caixa dispensadora na qual é colocada uma série de alvéolos organizados em fita, que contêm a medicação e informação necessária para cada toma. As formas farmacêuticas podem ser inseridas de forma manual e automática (neste caso por meio de canisters que contêm os medicamentos mais usualmente dispensados) sendo a selagem realizada a quente.

Atividade 3: Contraceção de emergência

Uma das funções do farmacêutico nos dias de hoje passa pela informação e aconselhamento dos cidadãos relativamente à utilização correta, segura e eficaz dos métodos contraceptivos, contribuindo desta forma para a prevenção da gravidez indesejada e diminuição do número de doenças sexualmente transmissíveis.

A contraceção de emergência é «um método universal a qualquer mulher em idade fértil e é utilizado na tentativa de evitar a ocorrência de gravidez após relação sexual, na qual não foram utilizados métodos contraceptivos, quando houve falha no método utilizado ou ainda em situações de crime contra a autodeterminação sexual em mulheres não utilizadoras de contraceptivos.» Atualmente em Portugal existem dois métodos disponíveis em farmácia comunitária em formulação sólida, o levonorgestrel e o acetato de ulipristal, estando a aplicação do dispositivo intrauterino de cobre apenas disponível numa unidade de saúde assistencial. Nenhum deles é 100% eficaz e o seu efeito encontra-se não só dependente da fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra como também da precocidade da toma após a relação sexual. De ressaltar que, este tipo de intervenção não protege contra doenças sexualmente transmissíveis nem dispensa a utilização de outros métodos contraceptivos regulares (como a pílula ou preservativo). Se a mulher já se encontrar grávida, a contraceção hormonal de emergência não irá promover interrupção da mesma, embora não existam efeitos teratogénicos para o feto.^[15]

O levonorgestrel é um progestagénio utilizado isoladamente através de um comprimido em toma única, contendo 1,5 mg de substância ativa. Para obtenção da máxima eficácia, a administração deverá ser efetuada o mais precocemente possível face à relação sexual até um máximo de 72h, contudo, se a mulher vomitar nas 2-3h seguintes deverá repetir a toma. De referir que, a sua utilização não se encontra recomendada se outro método contraceptivo de emergência (ou até o mesmo) já tiver sido utilizado durante o mesmo ciclo menstrual e se outras relações sexuais com risco de gravidez tiverem ocorrido num prazo superior a 72h. Adicionalmente, é pertinente ressaltar que a sua efetividade pode ficar comprometida se, de forma concomitante, forem administrados fármacos indutores do sistema enzimático citocromo P450 (certos anticonvulsivantes como o fenobarbital e antimicrobianos como a rifampicina) capazes de induzir o seu metabolismo.^[16]

Embora o seu mecanismo de ação não se encontre totalmente clarificado, pensa-se que atue primordialmente através da inibição temporária da ovulação (em média por 3 dias) podendo produzir alterações ao nível do endométrio, comprometendo assim a implantação do ovo sendo também capaz de modificar as características do muco cervical, criando uma barreira à migração dos espermatozoides.^[16]

Após a toma deste medicamento podem surgir efeitos raros, ligeiros e transitórios como náuseas, vômitos, cefaleias, tonturas, tensão mamária, dores pélvicas, entre outros que, por norma, não necessitam de terapêutica adicional.^[16]

Mulheres que apresentem hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos seus constituintes bem como alterações marcadas da função hepática, historial de gravidez ectópica, doenças do foro ginecológico, neoplasias e doenças de coagulação, não devem ser consideradas como potenciais candidatas à toma de levonorgestrel. De ter em conta que, se até ao 5º dia da data prevista não surgir fluxo menstrual ou se, por outro lado este estiver alterado (dor, aspeto e quantidade) deverá ser realizado um teste de gravidez.^[16]

Relativamente ao acetato de ulipristal, a sua utilização como método contraceptivo de emergência passa pela toma oral de um comprimido contendo 30mg até 120h (5 dias) após a exposição de risco da mulher. Através da supressão do aumento da hormona luteinizante (LH) é capaz de impedir temporariamente a ovulação (em média por 5 dias) tendo a capacidade de causar algumas reações adversas semelhantes ao composto anterior. É um medicamento que contém lactose e, por esse motivo, mulheres com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, malabsorção de glucose-galactose ou deficiência total da enzima lactase devem ter especial precaução com a sua ingestão, bem como aquelas que apresentam hipersensibilidade aos seus constituintes e quadros de asma não controlada. Quanto às interações com outros compostos, este método assemelha-se ao anterior, no sentido em que fármacos indutores do CYP450 podem reduzir a sua eficácia e o acetato de ulipristal, por sua vez, ao ligar-se ao recetor da progesterona com elevada afinidade, poderá interferir com a ação de medicamentos que contenham progestagénios, como contraceptivos hormonais contendo apenas este elemento ou combinados e ainda contraceptivos de emergência (por exemplo, o levonorgestrel). Assim, a utilização combinada de todos estes compostos não se encontra recomendada e deve ser tida em conta no momento de aconselhamento farmacêutico.^[17]

Tal como o fármaco mimético da progesterona, é aconselhada a realização de um teste de gravidez nas mesmas condições, à exceção do dia após a data prevista da menstruação (1 semana após), sendo em ambos os casos útil a utilização de um método contraceptivo adicional, como o preservativo, 7 e 14 dias após utilização do método (respetivamente). No que diz respeito à amamentação, esta terá de ser suspensa por um período de 7 dias depois da toma, o que por outro lado não acontece com o método anterior.^[16,17]

De modo a sistematizar toda esta informação e torná-la acessível a diferentes faixas etárias e grupos sociais, decidi elaborar um site que, adicionalmente contém um fluxograma capaz de auxiliar os diferentes profissionais de saúde no momento de atendimento ao balcão perante uma solicitação de um método contraceptivo de emergência (Anexo III). O link para o seu livre acesso é: <https://toxicologiaffup26.wixsite.com/my-site-5/fluxograma> podendo ser consultado na secção dos anexos (Anexo II).

Secção B – Farmácia Hospitalar

1 - Contextualização do Estágio Curricular

O Karin Grech Hospital localiza-se em Gwardamangia Hill, em Pietà, uma pequena cidade nos arredores da capital Valletta, em Malta. É um local de reabilitação que oferece cuidados especializados a pacientes maiores de 16 anos incluindo a faixa etária geriátrica, através de uma vasta equipa de profissionais de saúde, constituída por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, fisioterapeutas, psicólogos, assistentes sociais e fonoaudiólogos, que têm por base uma série de princípios que visam o bem estar e evolução do doente, apoiados em evidências científicas e na relação custo-benefício. Construído em 1981, é uma extensão do antigo hospital St. Luke's que albergava a maioria dos casos agudos provenientes do hospital principal de Malta, Mater Dei. É composto por 9 *rehab ward* que tentam compartimentar os pacientes de acordo com os seus principais problemas ativos, que os levaram a dar entrada neste hospital. Assim, as alas 1 e 7 albergam pacientes que necessitam de cuidados intensivos (por exemplo, todos aqueles que sofreram de um acidente vascular cerebral) alas 2, 3, 4, 8 e 9 que prestam serviços de moderada intensidade, como à geriatria, e ainda, as alas 5 e 6 que englobam todos os utentes que já atingiram um certo nível satisfatório, contudo, ainda não suficiente para regressarem à sua vida quotidiana habitual.

A equipa farmacêutica é constituída por 9 farmacêuticos (cada um deles responsável por uma *rehab ward*) 3 técnicos de farmácia que têm por objetivo satisfazer as necessidades diárias de cada paciente, realizando em simultâneo um inventário de todo o stock de medicamentos existentes no local, repondo o que estiver em falta, e ainda 2 rececionistas que se encarregam da receção e organização de todos os dispositivos médicos (desde ligaduras a tubos vacutainers, sacos de ostomia, compressas de gaze hidrófila esterilizadas ou não esterilizadas, seringas, máscaras de proteção, luvas, cateteres urinários, entre outros) estando ao dispor da comunidade hospitalar durante 8 horas diárias, de segunda a sexta-feira. Quanto ao papel do farmacêutico, este é de extrema importância e passa por colaborar com toda a equipa, colocando em prática diversos conhecimentos na área da farmacologia e epidemiologia, de modo a prestar um serviço de melhor qualidade. Para tal, dispõe de diversas ferramentas que auxiliam a toma de decisões clínicas como o *British National Formulary*, as diretrizes publicadas pelo *National Institute for Health and Care Excellence*, o software iSoft Clinical Manager e ainda o *Electronic Medicines Compendium*.

2 – Cronograma e sua explicação

Durante o período de estágio no Karin Grech Hospital efetuei as seguintes tarefas enumeradas na Tabela 2.

Tabela 2. Cronograma das atividades desenvolvidas durante o estágio em farmácia hospitalar

Atividades	maio	junho	julho
Auxílio no processo de admissão de um paciente			
Acompanhamento dos internamentos com foco na reconciliação e revisão da terapêutica			
Visitas médicas às diferentes rehabs wards			
Participação no processo de alta hospitalar			
Preenchimento de diferentes perfis farmacêuticos dos pacientes			
Atividade com estudantes da Universidade de Florida (anexo VII)			



Observei ou realizei em conjunto com um profissional da farmácia

Quando um paciente é admitido no KGH, a primeira função do farmacêutico passa por criar um perfil farmacêutico, organizando todas as informações pessoais, clínicas e farmacêuticas relevantes (como nome, número de identificação, idade, endereço, data de admissão, médico responsável, motivos para o reencaminhamento, principais problemas de saúde que o acompanha aquando da sua admissão, medicação utilizada e respetiva posologia, necessidades especiais como alimentação entérica ou parentérica, alergias e sensibilidades a substâncias medicamentosas) de modo a otimizar o tratamento em intervenções futuras. É um processo manual que necessita de constante atualização com base na evolução do paciente, sinalizada nas notas dos médicos e enfermeiros durante as rondas diárias, na carta de alta do hospital anterior e em ficheiros médicos precedentes que possam existir. Importa referir que, no que concerne à história medicamentosa do paciente à qual temos acesso através de uma lista detalhada de todos os fármacos com as respetivas formulações, doses e vias de administração, é de extrema relevância que o registo seja feito com detalhe e exatidão de modo a não induzir os profissionais de saúde à toma de decisões inapropriadas, pois a ocultação de um fármaco / recomeço de um tratamento anteriormente interrompido devido a uma reação adversa / administração de doses erradas, são erros muito comuns que podem, na grande maioria das vezes, conduzir à regressão do quadro clínico do paciente. Estes erros, aos quais habitualmente designamos de «Pharmaceutical Care Issues» são normalmente encarados como potenciais riscos ou problemas identificados pelo farmacêutico, associados à segurança e efetividade dos fármacos prescritos (anexo VI)^[18] e podem ser classificados com base na necessidade (por

exemplo, necessidade em introduzir um medicamento ou em realizar um teste complementar de diagnóstico), efetividade (como acontece em casos de seleção inapropriada de um medicamento ou pela existência de um fármaco mais efetivo no mercado), segurança (em situações onde existe, por exemplo, um risco de reação adversa ao medicamento) e adesão da farmacoterapia.

Relativamente ao internamento, requiere-se especial atenção por parte do farmacêutico na deteção de eventuais problemas relacionados com a medicação, sendo necessário efetuar duas ações complementares: reconciliação da terapia (onde se compara a história medicamentosa registada no momento da admissão, com a medicação administrada nesse instante).^[19] Caso existam discrepâncias resultantes de ações intencionais ou não intencionais para as quais não se encontra qualquer justificação, as mesmas deverão ser comunicadas ao médico responsável para posterior avaliação e correção, devendo as alterações futuras ser alvo de um registo) e revisão da terapêutica (processo diário que tem por base as características do paciente e os seus dados clínicos e que pretende otimizar a terapêutica).^[20]

Já as visitas médicas às diferentes *rehab wards* realizadas diariamente e em conjunto com uma equipa multidisciplinar, têm por objetivo acompanhar a evolução do paciente agindo em conformidade. Assim, torna-se necessário reavaliar previamente toda a medicação utilizada, fazendo uma correspondência entre cada medicamento e a história médica passada / queixa apresentada no momento pelo paciente, identificando erros, carências e discrepâncias. Após este procedimento, listam-se as intervenções que irão ser realizadas de acordo com as respetivas prioridades. Um dos exemplos muito recorrentes na prática diária, é a alteração da posologia / adição ou remoção de fármacos que muitas das vezes tem por base os valores dos diferentes parâmetros laboratoriais, que permitem não só acompanhar a eficácia da terapêutica como também a progressão de certos obstáculos clínicos (é exemplo a proteína C reativa indicativa de um estado inflamatório). Findada a visita médica, o farmacêutico participa numa conferência com a restante equipa, onde são debatidas e registadas todas as decisões, sendo ainda realizado o plano de atuação futura que tem por objetivo a alta hospitalar. Este é um momento que entra em consideração com vários aspetos, nomeadamente as necessidades primordiais para a transição entre o meio hospitalar e o domicílio (ou outra instituição) de modo a minimizar a probabilidade em ocorrer readmissão hospitalar. Estas necessidades passam não só pelos problemas relacionados com a terapia, de entre os quais se destaca a não adesão não intencional sobre a qual o farmacêutico têm um papel preponderante de promoção e educação, como também por aspetos psicológicos, financeiros, sociais, e outros relacionados com o núcleo familiar. De modo a garantir que toda a informação é compreendida e interiorizada pelo paciente e seu(s) cuidador(es), as instruções verbais são complementadas com informações escritas num documento designado por «carta de alta farmacêutica» que consiste num resumo conciso e intuitivo, de fácil leitura e interpretação, sobre todas as boas práticas que deverão ser realizadas no período após a alta, sendo utilizado como um guia de todos os cuidados a seguir no dia a dia.

3 - Exemplos de Atividades Desenvolvidas

Atividade 1: Acompanhamento de uma paciente com foco na dualidade anticoagulante versus antiplaquetário

No dia a dia da prática clínica, surgem muitas vezes incertezas que dificultam o processo de diagnóstico e posterior tratamento, que acabam por acarretar uma série de consequências principalmente para o paciente. Neste contexto, decidi analisar o perfil de uma paciente de 81 anos que, a determinada altura confrontou a equipa profissional com um novo quadro clínico, que despoletou a necessidade de toma de várias decisões clínicas.

ER deu entrada no Karin Grech Hospital no dia 27 de outubro de 2022 após uma queda mecânica acompanhada de traumatismo craniano. Relativamente à medicação já utilizada, é importante para esta análise salientar a utilização de aspirina para «*small vessel disease*». Meses depois, no dia 6 de março de 2023, análises clínicas revelaram um aumento significativo dos níveis de troponina, uma proteína libertada para a corrente sanguínea aquando de uma lesão no coração ^[21] e, de modo a chegar a um diagnóstico conclusivo, procedeu-se à realização de um eletrocardiograma que acabou por revelar a ocorrência de um NSTEMI (non – ST – *elevation myocardial infarction*). Este é um evento que surge quando parte do coração não recebe oxigénio suficiente, sem causar alterações significativas na sua atividade elétrica.^[22] Esta oclusão que leva à necrose parcial dos miócitos, pode ter diferentes etiologias embora a sua causa principal permaneça assente na rutura da placa coronária com consequente formação de um trombo.^[23] Por esse motivo, e de acordo com guidelines recentes, surge a necessidade em proceder à administração de um anticoagulante (90 mg de enoxaparina por 5 dias) e terapia antiplaquetária dupla (aspirina já utilizada pela paciente juntamente com um inibidor do recetor P2Y₁₂, o clopidogrel que, embora não seja o inibidor preferencial, é o que se encontra atualmente disponível).^[24,25]

Cerca de 13 dias depois, a paciente é diagnosticada com COVID-19 que, segundo alguns investigadores, propensa o desenvolvimento de diversas complicações cardíacas de entre as quais podemos destacar a fibrilação atrial, que acaba por ocorrer no dia 21 de março. Apesar dos mecanismos subjacentes a esta relação ainda não serem muito esclarecedores, evidências apontam para a ativação do inflamassoma NLRP3, tempestade de citocinas, disfunção endotelial, inflamação microvascular, ativação plaquetária, deposição de fibrina, entre outros.^[26] Sendo este um distúrbio comum do ritmo cardíaco causado pela degeneração dos impulsos elétricos nas câmaras cardíacas superiores (aurículas) haverá uma condução imprevisível, através do nó atrioventricular, dos impulsos desordenados para as câmaras cardíacas inferiores (ventrículos).^[27] Importa referir que, segundo a classificação da *American Heart Association* trata-se de uma fibrilação atrial paroxismal, ou seja, de um evento de natureza intermitente que termina espontaneamente ou dentro de 7 dias após o tratamento.^[28] Perante este quadro clínico elaborou-se um plano terapêutico constituído por rivaroxabano e amiodarona, ambos na dosagem de 200 mg sendo que a administração do

anticoagulante foi diária ao passo que, a do antiarrítmico, devido à sua complexidade farmacocinética necessitou de sofrer uma redução na frequência de administração iniciando-se com uma dose de carga mais elevada, através da administração de 200 mg três vezes por dia durante uma semana de modo a atingir mais rapidamente a dose de manutenção, diminuindo de seguida para duas vezes por dia durante o mesmo intervalo de tempo e posteriormente a uma vez por dia por tempo indefinido (normalmente 3 a 6 meses).^[29,30] De salientar que, em pacientes com fibrilação atrial torna-se importante prevenir o tromboembolismo uma vez que a utilização de fármacos antiarrítmicos aumenta o risco de ocorrerem eventos tromboembólicos, risco esse que pode ser avaliado através da pontuação CHA2DS2-VASc que, ao entrar em conta com variáveis como hipertensão, diabetes mellitus, idade superior a 75 anos, sexo feminino e «vascular disease» facilmente demonstra que o risco de ocorrerem tais eventos é elevado, daí a necessidade em introduzir o anticoagulante (rivaroxabano).^[31,32]

A 23 de março verifica-se um quadro de hematúria suspeitando-se que pudesse estar relacionado com a utilização concomitante de dois antiplaquetários (clopidogrel e aspirina) e de um anticoagulante (rivaroxabano). Assim, e de modo a tomar uma decisão clínica mais acertada, calculou-se o risco de sangramento através da pontuação HAS-BLED que, contabiliza diferentes parâmetros de entre os quais se evidencia para esta paciente o elevado risco de sangramento e a idade.^[32] Dessa forma, passamos a estar perante uma utente de moderado a elevado risco e por isso, três opções de tratamento surgiram com base em guidelines e no risco de ocorrer um evento cardiovascular versus um evento trombótico a nível cerebral (AVC) que, como referido anteriormente, é consideravelmente elevado.^[31] Assim, passou-se a administrar diariamente 15 mg de rivaroxabano juntamente com clopidogrel, transitando de terapia antiplaquetária dupla para monoterapia em adição de um anticoagulante. De ressaltar que a opção apixabano, apesar de ter demonstrado um menor risco de sangramento,^[31] não se encontra atualmente disponível no sistema de saúde em Malta assim como o dabigatran.

No dia 25 de março, verifica-se um novo episódio cardíaco, bradicardia que, olhando para a medicação utilizada, poderá estar relacionado com a utilização prévia de um antiarrítmico (amiodarona) ^[30] e de um inibidor da acetilcolinesterase (donepezilo) cujo objetivo principal para este caso clínico passou por controlar os episódios de demência.^[33] Por esse motivo, foram ambos retirados da terapia.

Já no mês seguinte, no dia 5 de maio, além da presença de sangue na urina verifica-se que a paciente ER começa a sangrar diretamente da vagina tendo a equipa médica tomado a decisão de um tempo depois (10 dias) retirar o clopidogrel e posteriormente o rivaroxabano.

Atividade 2: Follow-up de uma utente com especial atenção no desenvolvimento de uma nova complicação clínica – gota

Nem sempre, perante sintomas clínicos, é possível prever o diagnóstico de determinadas patologias. AP é uma paciente de 70 anos com múltiplas comorbilidades que, numa *ward round* apresentava dores em ambas as mãos, suspeitando-se da possibilidade de estarmos perante um caso clínico de gota. Contudo, várias análises foram realizadas de modo a chegar-se a um diagnóstico definitivo.

A gota, também conhecida como «doença inflamatória das articulações», resulta da deposição de cristais de monorauto de sódio com maior incidência no sexo masculino e em mulheres pós-menopáusicas,^[34] uma vez que níveis de estradiol são capazes de diminuir a síntese dos cristais envolvidos na sua patogénese.^[35] Caracteriza-se por níveis elevados de ácido úrico ($> 6,8$ mg/dL) embora um quadro de hiperuricemia nem sempre seja sinónimo de gota.^[34,36]

São diversos os fatores de risco envolvidos no desenvolvimento desta patologia e que podem ser divididos em fatores demográficos (maior prevalência em certas etnias como Taiwanese e em alguns países desenvolvidos como o norte da América e Europa Ocidental) fatores dietéticos que, de um modo geral, passam pela ingestão aumentada de álcool (especialmente cerveja e bebidas brancas) e de alimentos com elevado teor em purinas como frutos do mar, carnes vermelhas e frutas ricas em frutose e ainda, outras comorbilidades de entre as quais se destacam as doenças cardiovasculares (como insuficiência cardíaca e cardiopatia isquémica) diabetes mellitus, hipertensão, elevados níveis de triglicérideos e colesterol, obesidade, uso de certos fármacos que diminuam a eliminação renal de ácido úrico como o ácido acetilsalicílico e diuréticos, especificamente da ansa e tiazídicos, entre outros.^[35,37] Por outro lado, a utilização de determinados agentes terapêuticos como o losartan, atorvastatina, fenofibrato, aliscireno, etambutol e ivabradina permitem reduzir subtilmente as concentrações de urato.^[37]

Relativamente aos principais sintomas, a doença caracteriza-se por uma fase inicial assintomática à qual se seguem manifestações articulares agudas e intermitentes, que surgem de modo praticamente espontâneo, acompanhadas de sinais inflamatórios exuberantes na articulação envolvida como dor, rubor, tumefação e aumento da temperatura local. Nesta etapa, apenas uma articulação é afetada (comumente a metatarsal-falângica do primeiro dedo do pé em 56 a 78% dos pacientes) o que já não se verifica quando a doença começa a progredir para a cronicidade.^[34,35] Em fases de artrites gotosas crónicas, as múltiplas articulações encontram-se permanentemente inflamadas e dolorosas verificando-se em simultâneo a sua deformação devido à persistência do processo inflamatório. Ao mesmo tempo, a persistência de níveis elevados de cristais de monorauto de sódio faz com que os mesmos se possam acumular na pele e tecidos moles peri-articulares, formando «tofos gotosos» que se localizam preferencialmente nas extremidades como pés, mãos e pavilhões auriculares.^[34]

Quanto ao diagnóstico, este pode ser definitivo se realizado através da identificação de cristais de monurato de sódio no líquido sinovial ou em aspirados de tofos gotosos, ou presuntivo através da experiência clínica em pacientes com hiperuricemia, sinais e sintomas típicos e resposta prévia favorável a fármacos. Não obstante, e em casos onde o diagnóstico seja incerto, determinadas modalidades de imagem como ultrassons e tomografia de dupla energia, podem ser úteis.^[34]

Embora os episódios agudos de crise desapareçam espontaneamente ao fim de 3 a 10 dias, a terapêutica com anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e baixas doses de colquicina (isolada ou em combinação) é instituída de modo a proporcionar um alívio rápido dos sintomas. Em casos de intolerância / contraindicação, considera-se a utilização de corticosteroides (como a prednisolona) em doses baixas.^[34] Ainda assim, se nenhuma das opções anteriores reverter a situação, existe ainda a possibilidade de administrar via subcutânea, um antagonista da interleucina-1 como o anticorpo monoclonal canacinumab.^[37] Após tratamento da crise e em pacientes que sobreproduzem ácido úrico devido a, por exemplo, quimioterapia bem como aqueles com tofos gotosos, crises recorrentes, urolitíase e doença renal crônica, torna-se necessário recorrer à terapêutica de redução do ácido úrico de modo a que, os níveis séricos sejam mantidos abaixo do limite máximo de solubilidade a partir do qual se podem formar cristais (6,8 mg/dL). Contudo, os objetivos mais amplamente recomendados na prática passam pela manutenção de NSU < 6 mg/dL e < 5 mg/dL em casos clínicos mais graves onde se verifica a presença de tofos.^[37] Não menos obstante é também importante refletir sobre o momento idóneo para o início desta terapia, uma vez que historicamente tem sido defendido que a TRAU (terapêutica de redução do ácido úrico) não deve ser iniciada até à resolução da crise, uma vez que, o início da mesma pode precipitar um novo episódio de crise aguda (ao diminuir os NSU os depósitos podem ser mobilizados). No entanto, uma TRAU já estabelecida não deve ser interrompida durante a crise. Assim, o início da sua utilização deve ser acompanhada por AINEs ou colquicina e em última alternativa, por prednisolona.^[34,37] Como opções terapêuticas de fármacos hipouricemiantes, temos os inibidores da xantina oxidase como o alopurinol, os uricosúricos como o probenecid e ainda as uricases como a pegloticase.^[37]

Neste caso em específico, não foi possível controlar as crises agudas de gota com nenhuma das três opções preconizadas para tal, uma vez que os anti-inflamatórios não esteroides encontram-se contraindicados em pacientes com insuficiência cardíaca por inibirem a formação de prostanoídes com papel fulcral na homeostasia cardiovascular através da função renal,^[38] a colquicina provocou um dos efeitos adversos mais recorrentes (diarreia e vômitos) não tendo sido tolerada pela paciente^[39] e a prednisolona requer especial precaução em pacientes com múltiplas comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensão, insuficiência cardíaca e hipotireoidismo.^[40] Assim, e sem a crise controlada, não foi possível introduzir na terapia qualquer fármaco hipouricemiantes, tendo este novo quadro sido colocado em segundo plano, de modo a monitorizar e tratar outras patologias e complicações prioritárias.^[41]

Atividade 3: Acompanhamento de um utente da ala geriátrica

O envelhecimento representa, por si só, um aspeto de enorme vulnerabilidade e preocupação comum ao ser humano, estando na maioria das vezes associado ao isolamento social que, por vezes desencadeia uma série de consequências a nível físico e emocional. É o caso do paciente RB de 88 anos que tive a oportunidade de analisar numa das visitas à *rehab ward 10*.

Inicialmente tive a informação de que a fratura do quadril esquerdo após queda mecânica na sua habitação, foi o principal motivo da sua admissão no Mater Dei Hospital onde acabou por ser submetido a uma intervenção cirúrgica. Dias depois foi-lhe diagnosticado pneumonia por *Campylobacter* e, como tal, efetuou-se a administração intravenosa de amoxicilina juntamente com ácido clavulânico. Além disso, constatou-se a presença de duas úlceras de pressão em ambos os calcanhares tendo iniciado o tratamento com ciprofloxacina 500mg duas vezes por dia e clindamicina 300mg quatro vezes por dia, por um período de três dias, o que permitiu reduzir os níveis da proteína C reativa, indicativa de um estado inflamatório,^[42] de 28 mg/L para 9 mg/L. Tempos depois, no dia 16 de Maio, foi transferido para o Karin Grech Hospital onde passou a ser acompanhado por uma vasta equipa de profissionais de saúde. De modo a tentar perceber os principais problemas ativos deste utente, analisei de forma detalhada a sua medicação aquando da admissão, e os valores dos diferentes parâmetros clínicos, através da ficha do seu perfil presente no anexo V.

A amlodipina é direcionada para o controlo da hipertensão através do relaxamento direto da musculatura lisa vascular.^[43] A atorvastatina reduz os níveis de colesterol através da inibição da enzima limitante HMG-CoA redutase, responsável pela conversão da 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A em mevalonato, precursor dos esteroides.^[44] Este decréscimo acompanhado de um controlo diário da tensão arterial revela-se importante uma vez que, este paciente sofreu no passado recente um evento cardíaco, STEMI (ST-elevation myocardial infarction) ^[45] tendo sido submetido três vezes à PCI (*percutaneous coronary intervention*).^[46] O alopurinol, através da inibição da xantina oxidase que catalisa a oxidação da hipoxantina em ácido úrico, é capaz de controlar a gota que integra o quadro de diagnósticos recentes deste paciente.^[47] A melatonina, auxilia na indução do sono ao atuar nos recetores MT1 e MT2 envolvidos na regulação dos ritmos circadianos.^[48] Direcionado ao glaucoma, foi iniciada a terapia com o latanoprost, um análogo da prostaglandina F2 α e agonista seletivo dos recetores prostanoides, capaz de diminuir a pressão intraocular por aumento da drenagem do humor aquoso.^[49] Adicionalmente, foi também utilizada a brinzolamida que, através da inibição da anidrase carbónica II, diminui a secreção do humor aquoso através do atraso na formação de iões bicarbonato com subsequente redução do transporte de sódio e líquidos.^[50] De modo a aumentar os níveis de vitamina D, importante para o metabolismo ósseo, administrou-se numa primeira fase a vitamina D3 não tendo ocorrido um aumento significativo dos seus níveis, uma vez que, após a primeira fase de ativação no fígado na qual se forma a 25-hidroxivitamina D segue-se uma nova hidroxilação a nível renal que transforma este metabolito na 1,25-dihidroxivitamina D3 capaz de estimular a absorção intestinal de cálcio e fosfatos, bem como a reabsorção renal de cálcio.^[51] Assim, e como este paciente

tem uma limitação a nível renal, optou-se por introduzir o alfacalcidol, um análogo da 1,25-dihidroxitamina D3 capaz de substituir a vitamina D3 por ser convertido nesta forma ativa a nível hepático.^[52] A aspirina, ao inibir a enzima cicloxigenase responsável pela conversão do ácido araquidónico no endoperóxido PGG2, bloqueia a formação de diversas prostaglandinas (mais concretamente a G2) que participam em inúmeros processos febris, dolorosos e inflamatórios. De igual forma, bloqueia a formação da prostaciclina que, além de intervir em quadros inflamatórios tem também a capacidade de impedir a formação local de coágulos sanguíneos. Assim, ao inibir a sua formação, o efeito antiplaquetário deste fármaco advém da sua capacidade em inibir a formação de tromboxano A2 que acabaria por promover a agregação das plaquetas,^[53] tendo por isso utilidade na prevenção de situações tromboembólicas repetitivas, responsáveis muitas das vezes por anormalidades cardíacas já presentes neste paciente (como a fibrilação atrial indicativa através de elevados níveis de NT-proBNP).^[54] O rivaroxabano vem auxiliar o papel da aspirina através da inibição direta do fator Xa de modo a interromper as vias intrínsecas e extrínsecas da cascata de coagulação, impedindo assim a formação de trombina capaz de converter o fibrinogénio em fibrina e consequente desenvolvimento de trombos.^[55] O omeprazol, muito utilizado na prática clínica para o tratamento da doença de refluxo gastroesofágico, é um protetor gástrico que reduz a secreção ácida através da inibição da bomba de prótons H^+/K^+ ATPase responsável pela secreção de ácido clorídrico para o lúmen intestinal.^[56] Neuralta é um suplemento vitamínico do complexo B utilizado para suprimir necessidades vitamínicas,^[57] mais concretamente de vitamina B12 e B9 que, estando em falta apontam-nos de imediato para um quadro de anemia megaloblástica, confirmada pelos reduzidos valores de HgB e MCV.^[58] Dessa forma, optou-se por administrar também ácido fólico que, ao doar grupos metilo para a síntese de DNA, necessita da ação da vitamina B12 como cofator, que auxilia na conversão do 5 metil-tetrahidrofolato em tetrahidrofolato, essencial para a conversão da homocisteína em metionina. Assim, se este aminoácido não se encontrar presente, verificar-se-á uma interrupção da divisão nuclear sem alteração significativa no ciclo de maturação do citoplasma.^[59] Dias depois, o carbonato de cálcio foi introduzido com o intuito de ser um complemento adicional para prevenir fraturas ósseas posteriores.^[60]

Desta forma, e tendo em conta toda a medicação utilizada pelo paciente, torna-se pertinente realizar uma avaliação diária de diferentes parâmetros, como a pressão arterial, glaucoma, gota e doença do refluxo gastroesofágico (se houve progressão ou regressão da sintomatologia) facilidade em adormecer sem o auxílio externo da melatonina (pois se usada por longos períodos, poderá ter efeitos adversos indesejáveis)^[48] recuperação da fratura através do auxílio dos fisioterapeutas, progressão da anemia avaliando não só os valores hematológicos de HgB e RBC como também dos nutrientes eritropoiéticos (vitamina B12 e B9), situação clínica da doença renal crónica através da ureia, creatinina (quanto mais elevadas, mais grave é a situação renal) e taxa de filtração glomerular estimada^[61] que, perante um quadro de insuficiência, estará baixa^[62] e estado inflamatório através da proteína C reativa e ferritina.^[42,63]

Parte II. Temas de Desenvolvimento

Tema de Desenvolvimento I – Tirzepatida no tratamento da diabetes mellitus tipo 2

1. Introdução

1.1. Escolha do Tema de Desenvolvimento

A diabetes mellitus (DM) é um problema complexo que combina diferentes fatores (desde genéticos, epigenéticos, socioeconômicos e ambientais) tendo sido denominada a nona maior causa de mortalidade em 2019. Num período de 34 anos (desde 1980 a 2014) o número de casos de DM tipo 2 quadruplicou, verificando-se que em 2021, um número impressionante de 537 milhões de indivíduos sofria desta patologia por todo o mundo. Estatísticas recentes revelam que, no ano de 2045 esse número possa vir a aumentar para 783 milhões (subida de 12,2%) e que, atualmente 1 em cada 10 adultos sofre desta desordem metabólica. Assim, e apesar de ainda não existir cura, é essencial que haja um controlo adequado dos sintomas e dos valores glicémicos através de diferentes abordagens farmacológicas, aliadas a um correto estilo de vida.^[64]

O aumento alarmante do número de pacientes, exige por parte da comunidade científica um incessante desenvolvimento nesta área, de forma a reduzir a frequência, dosagem e efeitos adversos. Fármacos incretinomiméticos desenvolvidos no início de 1970 têm-se mostrado bastante promissores,^[64] sendo este o meu principal foco ao longo desta análise que se encontra compartimentada em diferentes tópicos que considero pertinentes, para melhor compreensão desta temática.

2. Diabetes Mellitus tipo 2

2.1. Generalidades, prevalência e fatores de risco

A diabetes mellitus tipo 2 é uma doença de progressão muito silenciosa o que, na maioria dos casos se traduz num aumento das complicações vasculares e multiorgânicas pelo atraso no diagnóstico.^[65] Poderá ter origem em dois grandes fatores: secreção insuficiente de insulina pelas células β -pancreáticas e incapacidade de resposta dos tecidos à sua ação levando a um aumento da produção de glicose pelo fígado com consequente diminuição da sua captação pelas células musculares, hepáticas e tecido adiposo.^[66]

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, esta é uma desordem metabólica crónica muito comum a nível mundial (cerca de 90% dos casos de diabetes são do tipo 2) cuja incidência e prevalência varia de acordo com a região geográfica (mais de 80% habita em países de baixo e médio rendimento) e idade (mais de $\frac{1}{4}$ da população diabética tem idade superior a 60 anos).^[66,67] Tal generalidade de entre a população se verifica maioritariamente devido ao aumento da obesidade aliado à redução dos níveis de atividade física à medida que os países se tornam cada vez mais industrializados.^[68] Desta forma, a grande maioria dos indivíduos apresentam maior percentagem de

gordura corporal predominantemente distribuída na região abdominal (obesidade visceral de IMC $\geq$ 30 kg/m²) sendo este o principal fator de risco, apesar de serem vários os que podem contribuir para esta patologia. Estes podem ser divididos em fatores modificáveis (estilo de vida, obesidade, dieta altamente calórica) e não modificáveis (etnia, história familiar, predisposição genética que se encontra em estreita relação com fatores ambientais). Independentemente do fator que possa estar na gênese, esta é uma doença na qual se verificam elevados níveis de glucose sanguínea (hiperglicemia) responsáveis por uma série de complicações de entre as quais se destaca a cegueira a nível ocular, nefropatia, doença vascular cerebral e periférica, doença coronária (como o enfarte e ataque cardíaco) e por fim, o tão conhecido «pé diabético».^[66,68]

2.1. Insulina

Virando agora a nossa atenção para fisiopatologia da diabetes mellitus 2, é importante mencionar variados aspetos, que irei tentar clarificar em seguida.

A homeostasia da glucose é um termo científico que reflete o equilíbrio entre a produção hepática de glucose e a sua captação e utilização periférica.^[66] Para tal, conta com o auxílio da insulina (hormona anabólica que, perante um excesso de calorias, neste caso glucose, coloca parte da mesma nas células armazenando a restante) e da glucagina (hormona catabólica sintetizada pelas células α pancreáticas que irá promover a degradação de glicogénio de modo a fornecer energia nos momentos em que necessitamos).^[68]

Relativamente à principal proteína de todo o processo, a insulina é sintetizada pelas células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas inicialmente sob a forma de pré pró-insulina, um polipéptido precursor de 86 aminoácidos e de cadeia simples que, ao longo do processo de maturação e através de diversas proteínas do retículo endoplasmático, se transforma em pró-insulina que será posteriormente translocada para o aparelho de Golgi acabando por entrar em vesículas secretoras imaturas com formação de insulina (composta pela cadeia A de 21 aminoácidos e cadeia B de 30 estando ambas conectadas por pontes de dissulfeto) e peptídeo C, por vezes útil na distinção entre um excesso de insulina endógena ou exógena, uma vez que este é apenas sintetizado pelo corpo humano.^[66,68] Uma vez formada, a insulina é armazenada em grânulos até que haja um estímulo para a sua libertação que, na maioria das vezes passa pela elevada concentração de glucose no sangue mas também pela presença de certos aminoácidos, cetonas, ácidos gordos, nutrientes, entre outros. Ainda assim, importa referir que, as incretinas (GIP e GLP-1) produzidas pelos enterócitos, além de serem o primeiro estímulo para a libertação de insulina são também capazes de inibir a produção de glucagina, contribuindo por isso, para o quadro anabólico de um indivíduo verificado por exemplo, após uma refeição.^[68]

Desta forma surge então a necessidade em tentar compreender os mecanismos celulares pelos quais os diferentes estímulos levam à libertação de insulina. As células β absorvem a glicose

principalmente por meio do transportador GLUT2 / GLUT4 (mais presente no músculo e tecido adiposo) e, uma vez no interior da célula, a glicose é metabolizada através da via glicolítica produzindo-se ATP. Nestas células existem canais de potássio dependentes do ATP e, quando a mesma se encontra em repouso, estes canais encontram-se na sua conformação aberta. O potássio existe em maior concentração no interior da célula em comparação com o seu exterior e, nesse sentido, quando o canal se encontra aberto a tendência do potássio é para sair em favor do seu gradiente de concentração. Contudo, sendo estes canais sensíveis ao ATP, ao haver um aumento dos seus níveis, a tendência é para fecharem levando a uma acumulação de cargas positivas no interior da célula com despolarização da membrana. Adicionalmente estas células expressam canais de cálcio dependentes da voltagem pelo que, quando ocorre despolarização da membrana celular, os mesmos têm tendência a passarem para a sua conformação aberta, o cálcio entra e as vesículas que contêm insulina são libertadas para a corrente sanguínea.^[66] Outros sinais celulares podem estar envolvidos na maior libertação de insulina, sendo um deles o ATP extracelular libertado conjuntamente com os grânulos de insulina. Uma vez no exterior da célula é capaz de ativar recetores purinérgicos P2X e P2Y, sendo que neste último caso, a sua ligação ao recetor faz com que se forme inositol 1,4,5-trifosfato (IP3) e, por consequência, haja a libertação de Ca^{2+} do retículo endoplasmático amplificando o sinal desencadeador de exocitose dos grânulos insulínicos.^[66]

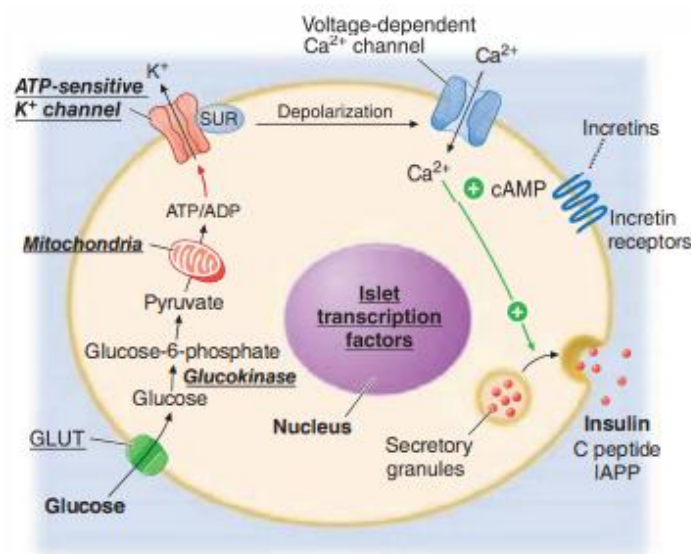


Figura 1. Mecanismo de secreção da insulina estimulada pela glicose^[68]

Quanto ao recetor imprescindível para a insulina exercer a sua ação, este é constituído por duas subunidades alfa extracelulares às quais se liga a molécula de insulina e duas subunidades beta com atividade tirosina cinase, o que significa que quando a insulina se liga, as duas subunidades transmembranares têm a capacidade de se autofosforilar, nomeadamente aos resíduos de tirosina que são então reconhecidos por diferentes proteínas como a IRS (insulin receptor substrate).^[68] Esta proteína tem a capacidade de modular uma série de efeitos após ser também fosforilada,

nomeadamente os metabólicos através da via fosfatidilinositol-3-quinase (PI3K) uma quinase lipídica capaz de fosforilar a PIP2 presente na membrana em PIP3 que, posteriormente irá acoplar-se à PDK-1 (PIP3 dependent protein kinase) sendo esta capaz de ativar a Akt também conhecida como proteína quinase B (PKB) uma enzima com papel central no processo de sinalização uma vez que, a sua ativação leva à fosforilação de uma série de substratos com funções chave no processo.^[69] São efeitos mais rápidos/imediatos, sendo exemplo o aumento da translocação de transportadores GLUT4 para a membrana (o que significa que mais glucose será capaz de entrar para a célula, ficando a remanescente armazenada sob a forma de glicogénio, lípidos e proteínas).^[68] Adicionalmente temos os efeitos mitogénicos mediados pela via da MAPK/Ras caracterizados por serem efeitos de longo prazo relacionados com o crescimento, proliferação e diferenciação celular.^[69]

2.2. Mecanismos de resistência

Como já referido anteriormente, na diabetes mellitus tipo 2 verifica-se um aumento da resistência à insulina e, como tal, as células β ainda funcionais tentam responder, aumentando a produção de insulina que, no momento ainda é suficiente para manter os níveis de glucose normais verificando-se um quadro de hiperinsulinémia. Posteriormente assiste-se a um declínio da função pancreática que deixa de ser capaz de aumentar a produção de insulina, começando a surgir tolerância diminuída à glucose, ou seja, níveis elevados de glucose na corrente sanguínea. Tudo isto contribui para um aumento da produção de glucagina uma vez que, a insulina é importante para travar a sua libertação e, não existindo níveis suficientes da mesma, a hormona catabólica começa a ser libertada com maior ênfase, tendo como resultado um agravamento do quadro de hiperglicemia pela maior produção hepática de glucose, quer por glicogenólise quer por gluconeogénese. Aliado a este quadro, no tecido adiposo ocorre também um aumento da lipólise e do fluxo de ácidos gordos livres dos adipócitos, contribuindo assim para um aumento de lípidos nos hepatócitos (esteatose e dislipidemia são ambos quadros muito característicos desta patologia).^[68]

Vários mecanismos têm sido associados à resistência da insulina, embora quase todos convirjam na via de sinalização intracelular através do IRS.^[69] Desta forma, podemos destacar:

- I. sobre expressão da proteína PTB1 que, por norma é um inibidor do IRS. Neste sentido, se a mesma encontra-se presente em grandes quantidades, irá inibir exageradamente o IRS e, por isso, a via de sinalização que o mesmo modula irá estar comprometida;^[69]
- II. defeitos na fosforilação do resíduo de tirosina do IRS (para atuar, o recetor necessita de ser fosforilado no aminoácido correto, e a hiperfosforilação dos resíduos de serina promovida por, por exemplo, ácidos gordos saturados, endotelina I e angiotensina II, aumentam a sua degradação);^[69]
- III. mutações nos transportadores GLUT-4 (se mutados não se encontram capazes de transportar a glucose de forma eficiente);^[69]

IV. disfunção mitocondrial resulta num aumento de radicais livres passíveis de degradarem o IRS, bem como no acúmulo de diacilglicerol e ceramidas capazes de inibir as vias de sinalização da insulina por diferentes mecanismos: diacilglicerol ao promover ativação do PKC que fosforila e inibe o recetor da insulina, e ceramidas por regularem negativamente a ativação de Akt através da ativação de enzimas como a fosfatase PP2A. Adicionalmente existem alguns indícios de que, o acúmulo de ácidos gordos é capaz de superativar a mitocôndria, promovendo uma maior β -oxidação de ácidos gordos levando a um aumento da quantidade de ATP que, ao exceder o limiar faz com que o excesso de energia cause retroalimentação negativa na qual se verifica uma inativação da proteína quinase induzida pela adenosina monofosfato (AMPK) e, dessa forma, uma redução da captação de glicose. Assim, a resistência à insulina também pode representar um mecanismo de proteção celular destinado a controlar a resposta ao stress induzido pelo ATP; ^[69]

V. capacidade reduzida dos recetores se ligarem à insulina por estarem sub expressos, mutados ou ainda pela ligação de anticorpos aos mesmos; ^[69]

VI. stress do retículo endoplasmático responsável pela síntese de proteínas pelo que, se não estiver a funcionar corretamente teremos alterações tanto ao nível dos recetores como transportadores; ^[69]

VII. ácidos gordos livres circulantes em excesso (presente em indivíduos obesos) / padrões moleculares associados a patógenos (LPS) são capazes de ativar proteínas presentes na membrana plasmática denominadas *toll like receptors* (TLR) responsáveis pela conexão entre o sistema imune inato e o sistema metabólico. Após a ligação ao TLR-4 ocorre ativação do I κ B capaz de fosforilar diretamente o IRS-1 no resíduo de serina reduzindo a possibilidade de haver uma fosforilação correta em tirosina e, desta forma, a interação com PI3K e consequente ativação de Akt quinase. Adicionalmente é capaz de fosforilar I κ B α , um inibidor do fator de transcrição NF- κ B que, ao estar ativo adquire a capacidade de se ligar ao DNA induzindo a transcrição de mediadores inflamatórios como TNF- α e IL-6. Do mesmo modo, a ativação deste tipo de recetores induz a atividade da JNK (c-jun N-terminal kinase) que é igualmente capaz de prejudicar a via de sinalização da insulina através da fosforilação incorreta do resíduo de serina. Relativamente às citocinas inflamatórias produzidas durante o processo, estas contribuem para a migração de macrófagos para o tecido adiposo onde adquirem a capacidade de modificar o seu fenótipo anti-inflamatório M2 para o pró-inflamatório M1 amplificando desta forma todo o processo inflamatório. O TNF- α para além de ativar a I κ B e JNK é também capaz de induzir cronicamente a mTOR1 que ativa a p70 S6 quinase responsável pela fosforilação incorreta do recetor IRS-1.^[70,71] Já a IL-6 contribui para o processo de migração de macrófagos através da sua interação com a glicoproteína 130.^[72] Quanto à IL-1 β , esta poderá ser produzida através da interação dos ácidos gordos com os recetores TLR-4 capazes de ativar um complexo proteico multimérico denominado de inflamassoma responsável pela indução da produção desta citocina através da caspase-1.^[72]

2.3. Tratamento da diabetes mellitus tipo 2

Relativamente ao tratamento desta patologia, os utentes dispõem de uma panóplia de opções terapêuticas que deverão ser específicas e individualizadas de acordo com as suas preferências e necessidades e, andar a par e passo com um correto estilo de vida aliado à educação da própria pessoa e atividade física. De salientar que, a mesma deverá ter em conta uma série de aspetos de entre os quais se destaca a idade do doente, duração da doença, existência de outras complicações e aspetos económicos.^[65,73]

De um modo geral, os principais objetivos da terapêutica passam pela correta adesão de modo a evitar complicações micro e macroangiopáticas. Por norma utiliza-se o valor da hemoglobina glicada HbA1c para monitorizar a sua eficácia que, não deverá ultrapassar os 6,5% o que corresponde a uma concentração de glicose no sangue em jejum de 100-125 mg/dL e uma concentração pós-prandial de 140-199 mg/dL. Contudo, certas análises provaram que a normalização exagerada dos níveis de HbA1c não deverá ser seguida em casos onde o paciente teve diabetes mal controlada por longos períodos de tempo, doença cardiovascular significativa e tendência a níveis reduzidos de glicose no sangue, não sendo este o principal objetivo da terapia mas sim, a redução abrangente do risco cardiovascular e de episódios de hipoglicemia.^[65]

A grande maioria das guidelines preconiza a utilização de metformina como fármaco de 1ª linha, excetuando casos onde a terapêutica com a mesma de forma isolada não é suficiente para obter o controlo metabólico desejado ou em situações de intolerância ou contraindicação. Assim, torna-se necessário recorrer à associação de 1-2 agentes orais ou injetáveis de forma a proporcionar melhor controlo glicémico com menos efeitos secundários.^[73]

2.3. Incretinas

Apesar de serem vários os agentes antidiabéticos orais atualmente disponíveis para o tratamento de indivíduos portadores de diabetes mellitus tipo 2, iremos focar a nossa atenção nos incretinomiméticos.

No início do século XX surge pela primeira vez o conceito de que, certos fatores eram produzidos pela mucosa intestinal em resposta à ingestão de nutrientes, de forma a estimular a libertação de substâncias pelo pâncreas endócrino e, dessa forma, reduzir os níveis de glicose sanguínea. Surge assim o termo incretina que, estima-se que seja responsável por aproximadamente 50 a 70% do total de insulina secretada após administração oral de glicose (associada a um maior nível plasmático de insulina quando comparada com a mesma quantidade de glicose administrada por via endovenosa).^[74]

A primeira incretina a ser isolada foi denominada *gastric inhibitory peptide* (GIP) composta por 42 aminoácidos e libertada pelas células K do intestino delgado, localizadas preferencialmente no duodeno e jejuno proximal. O *glucagon-like peptide-1* (GLP-1) foi igualmente capaz de demonstrar a sua atividade insulínica sendo constituído por 30 aminoácidos e secretado pelas

células L endócrinas do intestino delgado, particularmente presentes no íleo distal e cólon. De salientar que, apesar das regiões preferenciais, ambas as células endócrinas produtoras de peptídeos podem ser encontradas em qualquer região do intestino. Tanto o GIP como o GLP-1 podem ser metabolizados pela enzima proteolítica dipeptidil peptidase 4 (DPP4) responsável pelo reduzido tempo de semi-vida de ambas e que pode estar presente em diversos locais incluindo pulmão, rim, glândula adrenal, fígado, intestino, testículo, pâncreas e SNC, bem como na superfície de células endoteliais que revestem locais adjacentes aos de secreção de GLP-1. Adicionalmente esta enzima também poderá estar presente como uma proteína solúvel em circulação.^[74,75]

2.3.1. GLP-1

A secreção de GLP-1 é influenciada por diversos fatores, mas o estímulo fisiológico primário é a ingestão de uma refeição, especialmente rica em gordura e hidratos de carbono, embora possa também ocorrer por nutrientes isolados como a glucose e outros açúcares, ácidos gordos, aminoácidos essenciais e fibras. A sua libertação ocorre segundo um padrão bifásico iniciando-se com uma fase precoce aos 10-15 minutos seguida de uma fase tardia aos 30-60 minutos. Considerando que a grande maioria das células L se encontra no intestino delgado distal, é pouco provável que a fase inicial de secreção seja estimulada pelo contacto direto das mesmas com nutrientes e, nesse sentido, vários estudos demonstraram que o sistema nervoso autónomo, neurotransmissores GRP (*Gastrin Releasing Peptide*), acetilcolina e a hormona peptídica GIP podem contribuir para a rápida libertação de GLP-1. Contrariamente ao mecanismo indireto verificado na fase precoce, na tardia os nutrientes digeridos estimulam diretamente as células L. Contudo, e uma vez que estas parecem estar localizadas um pouco por todo o intestino, a fase inicial pode também ocorrer por estimulação direta. Neste sentido, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de definir quais os principais fatores que contribuem para a libertação do peptídeo GLP-1, mas, em contrapartida, pouco se sabe acerca dos fatores inibitórios (insulina, somatostatina, neuropeptídeo galanina parecem ser os principais).^[74]

Os agonistas de GLP-1R produzem várias ações biológicas no pâncreas incluindo a estimulação de secreção de insulina dependente da glucose que, ao entrar para o interior da células por ação do transportador GLUT2 origina ATP suscetível de ser metabolizado pela enzima adenilciclase com formação de AMPc, um importante mensageiro no efeito insulínico do GLP-1 capaz de ativar a enzima PKA que, através da fosforilação de subunidades Kir 6.2 e SUR dos canais K_{ATP} e subunidade $\beta 2$ dos canais VDCC tipo L aumenta a sensibilidade dos canais K_{ATP} levando ao seu encerramento, despolarização da membrana e abertura dos canais de Ca^{2+} VDCC. Desta forma aumentamos o influxo do ião cálcio através destes canais com consequente exocitose dos grânulos de insulina. Simultaneamente a PKA inibe os canais K^+ dependentes da voltagem impedindo a

repolarização da membrana o que faz com que os canais de cálcio anteriormente mencionados, permaneçam na sua conformação aberta durante mais tempo com maior libertação de insulina.^[76]

Adicionalmente temos a via de sinalização mediada pela Epac2 que, de modo similar à PKA possui domínio de ligação ao AMPc estimulando a secreção de insulina através da maior libertação de cálcio do retículo sarcoplasmático pelos canais RYR Ca^{2+} , processo este que é potencializado com a maior entrada de cálcio para o interior da célula (CIRC – *calcium induced calcium release*). Epac2 é também capaz de sofrer mudança conformacional com o aumento dos níveis de AMPc, dissociando-se do domínio SUR1 do canal K_{ATP} e indo de encontro a outras moléculas que participam no transporte, *priming* e fusão de vesículas de insulina, nomeadamente Piccolo e Rim2 formando assim um complexo juntamente com a Rab3 localizada na membrana dos grânulos de insulina.^[76]

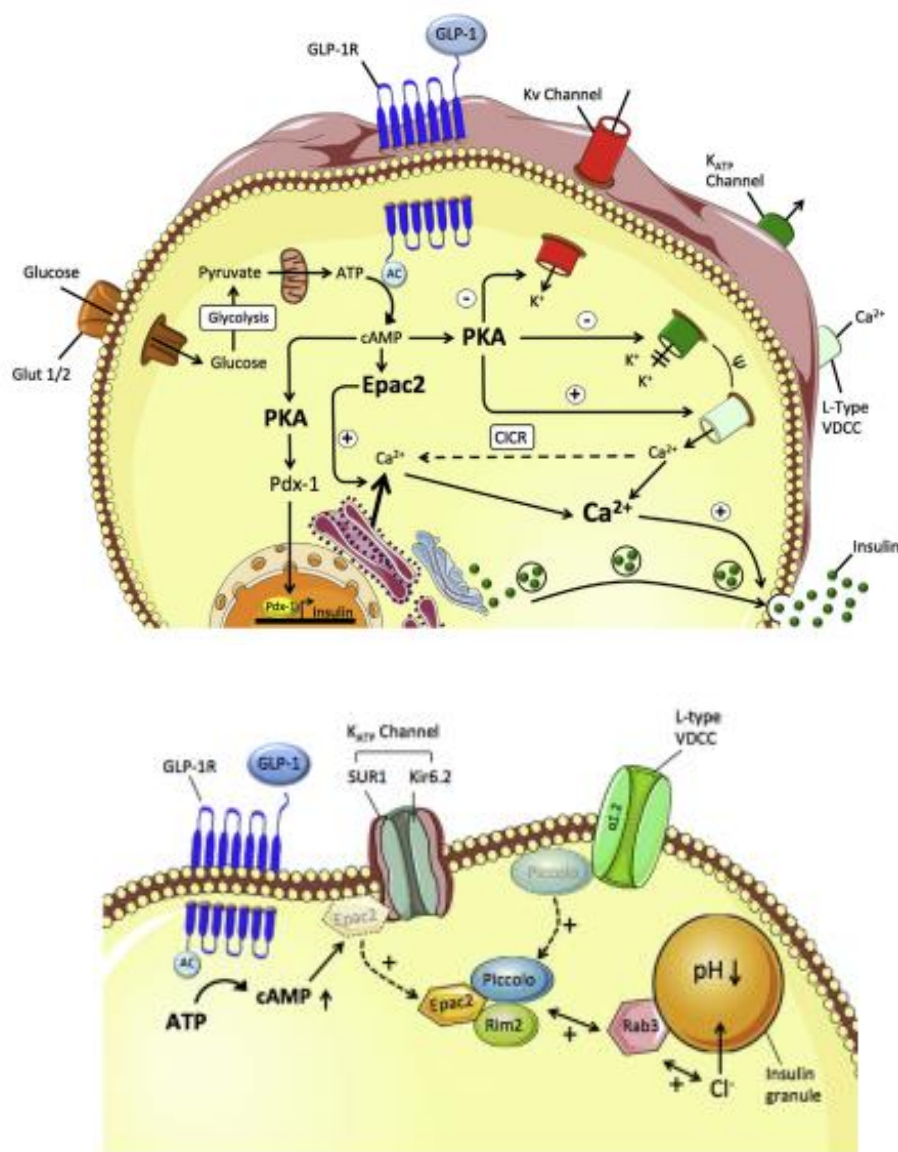


Figura 2. Mecanismo de ação celular do GLP-1.^[76]

Por fim, ressaltamos a importância do fator de transcrição Pdx-1 essencial para o desenvolvimento pancreático e função das células beta desempenhando assim um papel central na secreção do gene da insulina induzida pelo GLP-1.^[76]

Para além da estimulação da libertação de insulina de forma depende da glicose, o GLP-1 é capaz de aumentar a sensibilidade das células resistentes à insulina, diminuir a libertação de glucagina via insulina / somatostatina, estimular a proliferação e neogénese das células beta através da ativação de vias de transdução de sinal e da diminuição da glicose circulante e ácidos gordos livres de modo a proteger indiretamente as células de um ambiente metabólico prejudicial às mesmas.^[76]

Por fim, esta incretina é igualmente eficaz na diminuição do apetite através da comunicação direta com os seus recetores presentes no hipotálamo (compartimento cerebral responsável pela regulação do comportamento alimentar) ou de forma indireta através da diminuição da secreção e motilidade gastrointestinal que retarda o esvaziamento gástrico.^[76]

2.3.2. GIP

Relativamente à segunda hormona incretinomimética, o GIP é também segregado em resposta à ingestão de nutrientes, especialmente glucose e lípidos sendo sobretudo influenciado pela taxa de absorção e não apenas pela presença de nutrientes no intestino. Os seus níveis encontram-se ligeiramente aumentados em pacientes com DM2 e curiosamente foi possível constatar que esta incretina é menos suscetível à ação do DPP4 in vivo, refletindo-se num tempo de semi-vida plasmática superior relativamente ao GLP-1.^[76]

Estudos in vitro demonstraram que, à semelhança da incretina anterior, a ativação da adenilciclase, o aumento do cálcio intracelular, a despolarização mediada por K^+ , glucose e estimulação β adrenérgica são capazes de potenciar a secreção de GIP.^[76]

As ações mediadas pelo GIP nas células β pancreáticas são análogas às do GLP-1, no entanto, é capaz de exibir ações fisiológicas únicas em tecidos extrapancreáticos (no fígado, por exemplo, é capaz de atenuar a produção de glucose estimulada pela glucagina mas por mecanismos indiretos, dado que não se detetam recetores desta incretina neste órgão).^[76]

De facto, aquilo que se verifica na DM2 é uma manutenção dos níveis de GIP dentro dos parâmetros normais ou ligeiramente aumentados, enquanto os níveis de GLP-1 se apresentam significativamente reduzidos. Por outro lado, as ações de glucorregulação da GLP-1 encontram-se preservadas ao invés da resposta insulínica ao GIP que se encontra diminuída, mesmo após administração de doses suprafisiológicas.^[75,76]

2.4. Fármacos incretinomiméticos

Assim, e tendo em conta todos estes parâmetros enumerados anteriormente, rapidamente percebemos que se torna pertinente o desenvolvimento de um agonista duplo unimolecular dos recetores GIP e GLP-1 também conhecido como «twincretina» administrado em regimes de longo prazo.

É exemplo a tirzepatida, um peptídeo linear sintético de 39 aminoácidos, com um grupo diácido gordo de 20 carbonos que permite a ligação à albumina prolongando assim o tempo de semi-vida (aproximadamente 5 dias). Introduzida na União Europeia em setembro de 2022, este fármaco é administrado semanalmente sob a forma de solução injetável até à dose máxima de 15 mg (iniciamos com uma dosagem de 2,5 mg e, ao fim de 4 semanas aumentamos para 5 mg. Se necessário a dose pode ser aumentada em incrementos de 2,5 mg após, pelo menos, 4 semanas até se atingir a dose máxima) podendo em alguns casos, estar associado a reações adversas gastrointestinais como náuseas, vômitos e diarreia que podem culminar em deterioração da função renal pela desidratação que normalmente acompanha estes processos (a incidência destes eventos aumenta de forma dependente com a dose).^[77,78]

2.5. Eficácia e segurança desta classe terapêutica

De forma a avaliar a segurança e eficácia da tirzepatida como tratamento para melhorar não só o controlo glicémico em pacientes com DM2 mas também minimizar a incidência de efeitos adversos, vários ensaios clínicos SURPASS foram realizados. Estes incluíram um grupo de pacientes tratados apenas com dieta e estilo de vida e um outro grupo que se encontrava submetido à utilização de vários agentes anti-hiperglicémicos orais como a metformina, pioglitazona, entre outros. Em conformidade com os resultados dos ensaios clínicos de fase 2, um escalonamento de dose foi realizado para os ensaios de fase 3 de forma que, a dose inicial de 2,5 mg perdurasse apenas 4 semanas, aumentando 2,5 mg a cada 4 semanas subsequentes até se atingirem as doses de manutenção de 5, 10 e 15 mg.^[75,79]

O endpoint primário consistiu na alteração dos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) enquanto os desfechos secundários passaram pelas alterações nos valores de glicose plasmática em jejum, glicemia pós-prandial, peso corporal, índice de massa corporal, percentagem de utentes que atingiram valores de HbA1c inferiores a 6,5%, parâmetros lipídicos, resistência à insulina e glucagonina. De uma maneira geral, todos estes parâmetros apresentaram-se reduzidos quando em comparação com fármacos como dulaglutida, semaglutida, deludec, glargina e ainda placebo tendo demonstrado ser uma alternativa eficaz e segura.^[80]

Tema de Desenvolvimento II – Inibidores da PCSK9 para redução dos níveis de c-LDL e do risco cardiovascular

1. Introdução

1.1. Escolha do Tema de Desenvolvimento

As doenças cérebro-cardiovasculares que envolvem artérias cerebrais, cardíacas e circulação periférica,^[81] têm na sua grande maioria uma estreita relação com aterosclerose, um termo que se for dividido em *atero* (que significa caldo ou pasta) e *esclerose* (que corresponde a endurecimento) rapidamente nos leva ao ponto de partida para compreender a fisiopatologia desta doença multifatorial, lenta e progressiva em que as «gorduras» do sangue, principalmente as lipoproteínas de baixa densidade (c-LDL) têm um papel fundamental, ainda que muitos indivíduos a desenvolvam sem qualquer tipo de alterações no perfil lipídico das lipoproteínas.^[82]

São um importante problema de saúde pública a nível mundial, sendo responsáveis por uma elevada taxa de morbilidade e mortalidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde 17,9 milhões de pessoas morreram em 2019 essencialmente em países de baixo e médio rendimento, representado desta forma 32% de todas as mortes globais.^[83] Assim, rapidamente nos apercebemos da pertinência do tema e da necessidade em desenvolver não só novas formas de diagnóstico, mas acima de tudo, de tratamento.

2. Doenças Cardiovasculares

2.1. Generalidades, prevalência e fatores de risco

É um estado que se caracteriza pela «acumulação de lípidos, células musculares lisas e inflamatórias e elementos fibrosos que se depositam na íntima das artérias, sendo responsáveis pela formação de placas e estrias gordurosas que, geralmente ocasionam obstrução das mesmas» como resultado de um conjunto de processos inflamatórios que derivam de uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas.^[82] Manifesta-se primordialmente através do enfarte agudo do miocárdio e angina de peito ao passo que, se o sistema nervoso for suprimido irá provocar acidentes vasculares cerebrais e isquemia cerebral transitória. Adicionalmente poderá originar em termos periféricos, claudicação intermitente e gangrena, podendo em última instância comprometer a viabilidade do membro.^[84]

Estudos afirmam que esta é uma condição associada ao envelhecimento que se desenvolve ao longo de muitos anos de forma descontínua com períodos de relativa quiescência alternados por períodos de rápida evolução,^[84] cuja prevalência se encontra exponencialmente aumentada em indivíduos de idade superior a 45 anos. No entanto, alguns relatos demonstram que poderá ocorrer em adultos jovens além de poder iniciar na fase fetal intrauterina e progredir lentamente na adolescência.^[82]

A «aterosclerose é uma condição da nossa sociedade cuja prevalência não se encontra propriamente relacionada com causas genéticas em particular, mas resulta dos comportamentos e estilos de vida menos saudáveis adotados e praticados na nossa vivência diária».^[85] Mais concretamente, esta afirmação da Fundação Portuguesa de Cardiologia pretende transmitir a mensagem de que nos dias de hoje, aliado ao desenvolvimento das sociedades, crescem também estilos de vida prejudiciais (tabagismo, ingestão de sal, alcoolismo, sedentarismo) que, muitas das vezes culminam num aumento da pressão arterial, hiperglicemia, obesidade e dislipidemia,^[83] sendo estes alguns dos fatores de risco da aterosclerose por promoverem ampliação ou intensificação da disfunção endotelial e vias inflamatórias no endotélio vascular.

2.2. Artérias: organização estrutural e sua mudança em quadros ateroscleróticos

Antes de darmos início à análise detalhada da fisiopatologia desta condição, iremos aprofundar uma série de outros aspetos que considero fundamentais para a sua compreensão.

Relativamente à estrutura da artéria, esta é formada por uma monocamada heterogénea de células endoteliais que se encontram viradas para a parte luminal representando por isso, a primeira barreira para moléculas, células ou patogéneos que circulam pela corrente sanguínea. Para além disso, encontram-se também em contacto direto com o tecido conjuntivo subendotelial e com a lâmina elástica interna, formando a chamada túnica íntima que, por sua vez, é rodeada pela túnica média composta por células musculares lisas (VSMC) tecido elástico e colagenoso ao redor da qual se localiza a túnica adventícia composta por uma matriz densa de tecido conjuntivo.^[86,87]

O endotélio, ao estar localizado entre o sangue circulante e as restantes camadas da parede vascular, é capaz de funcionar como um sensor e percecionar todas as alterações sanguíneas, nomeadamente o *wall shear stress* (WSS) que regula a expressão de numerosos genes envolvidos na morfologia, adesão e proliferação celular, como é o caso da proteína quimioatraente de monócitos 1 (MCP-1) que induz a permeação de monócitos através da parede arterial, fatores derivados de plaquetas (PDGF) que aumentam a migração de VSMCs e ainda, moléculas de adesão plaquetárias (PECAM-1). Em regiões tubulares / retilíneas onde esta variável apresenta um fluxo laminar, as células endoteliais encontram-se alinhadas em direção do fluxo exibindo uma forma tipicamente achatada. Pelo contrário, em locais de bifurcação / ramificação, o fluxo é turbulento estando o *wall shear stress* reduzido e, por esse motivo, as células endoteliais aumentam o seu volume adotando uma aparência de paralelepípedo. Nestes locais, existe uma maior propensão para a infiltração de lipoproteínas na íntima do vaso, não só pelo seu maior tempo de permanência como também pela maior facilidade em ocorrer rutura física da integridade endotelial.^[86,88] Deste modo, pontos com estas características ficam particularmente sujeitos ao desenvolvimento desta patologia, nomeadamente as artérias carótidas, renais, cerebrais, basilares, ilíacas, femorais e aorta.^[85]

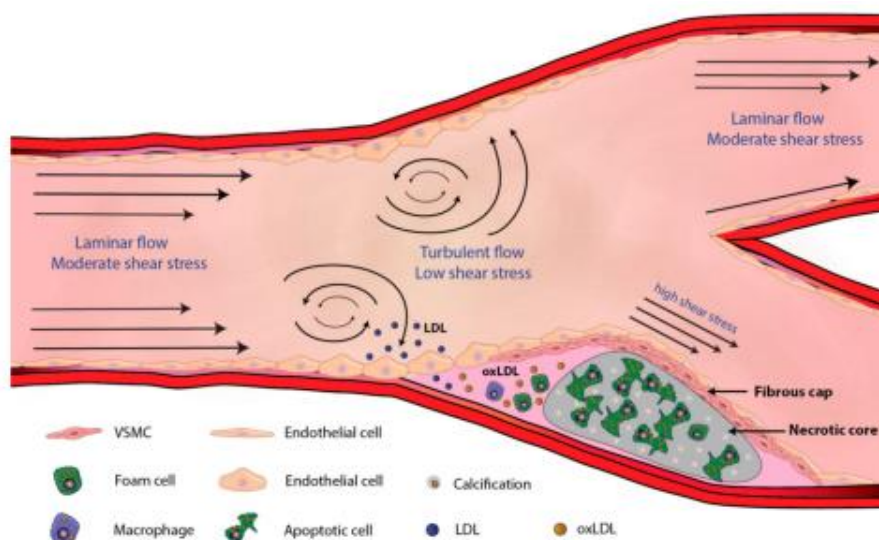


Figura 3. Organização estrutural da artéria e suas principais mudanças na aterosclerose.^[86]

Além das forças hemodinâmicas altamente reguladoras da disfunção endotelial, a mesma encontra-se igualmente relacionada com a reduzida biodisponibilidade de óxido nítrico, uma molécula vasodilatadora e anti-inflamatória (ateroprotetora) sintetizada a partir da L-arginina nas células endoteliais por intermédio da enzima sintetase endotelial do óxido nítrico (eNOS).^[86,89] Embora seja uma molécula altamente envolvida em numerosos processos desde a regulação da agregação plaquetária até à oxidação e inflamação dos tecidos e manutenção da homeostase metabólica capaz de reduzir o conteúdo em triglicerídeos e aumentar a síntese de insulina com consequente depuração da glicose, a sua síntese encontra-se inibida pelo stress oxidativo que promove a formação de mediadores inibidores da atividade da eNOS como as citocinas pró-aterogénicas (TNF- α , IL-1 e IL-6) moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1) e quimiocinas (MCP-1) através do aumento da produção do NF- κ B nas células endoteliais em resposta a certos agentes pró-inflamatórios.^[86,90]

2.3. Aterosclerose: fisiopatologia

2.3.1. Formação de partículas LDL oxidadas

O acúmulo de partículas LDL no plasma favorece a sua infiltração para a íntima tanto por difusão como paracelularmente, sendo ainda possível que ocorra por transcitose mediada pelo recetor scavenger B1 (SR-B1 como CD36 e LOX-1) e pelo recetor de ativina A tipo 1 (ALK1). Adicionalmente, a internalização poderá ocorrer através da via clássica mediada pelo recetor das lipoproteínas de baixa densidade (LDLR) e, em ambos os casos, a infiltração depende de estruturas denominadas de cavéolas, cuja principal proteína estrutural é a caveolina 1 que, ao estar presente em reduzidas quantidades prejudica o transporte e retenção de partículas LDL. Assim, em lesões ateroscleróticas é previsível que se observem níveis aumentados da mesma de modo a promover exatamente o oposto (maior infiltração e tempo de permanência no local da lesão).^[86,91]

Uma vez no espaço subendotelial, as partículas aprisionadas sofrem oxidação por ação de radicais livres presentes no meio extracelular (como superóxido e hidroxilo) ou diretamente através da ação enzimática das lipoxigenases, processo este que é facilitado pela ausência de antioxidantes protetores do plasma como o tocoferol (ou vitamina E) e ácido ascórbico (ou vitamina C).^[86,92] Independentemente do mecanismo envolvido, este processo caracteriza-se pela perda inicial dos antioxidantes que estas partículas carregam consigo, seguido da degradação de ácidos gordos polinsaturados (PUFAs) que fazem parte da sua constituição, principalmente os ácidos araquidónico e linoleico que se transformam em hidroperóxidos. Por sua vez, estes poderão dar origem a dienos conjugados que, quando sujeitos a um novo processo de oxidação formam aldeídos de cadeia curta passíveis de formarem a aductos com o resíduo de lisina presente na apoB-100, a principal proteína do LDL.^[86,93] Todas estas modificações são comunicadas ao sistema imunológico, fazendo com que haja um recrutamento de monócitos para a íntima (por via para e transcelular) processo esse que pode ser dividido em 4 grandes etapas: rolamento mediado principalmente pela P-seletina, adesão pela ligação às integrinas VCAM-1 e ICAM-1 presentes na superfície das células endoteliais, ativação através de quimiocinas ligadas à superfície endotelial como CXCL1 e CXCL2 que permitem aumentar a adesividade e por fim, a transmigração estimulada por quimiocinas (como a MCP-1) que foram previamente secretadas em resposta a sinais pró-inflamatórios.^[86,94]

2.3.2. Desenvolvimento de células espumosas e posterior núcleo necrótico

Já na íntima, os monócitos são diferenciados em macrófagos (através do M-CSF) que, devido à sua elevada plasticidade podem ser polarizados no fenótipo M1 (pró-inflamatório que contribui para a progressão da doença) ou M2 (anti-inflamatório que promove a regressão) consoante o ambiente inflamatório que os rodeia.^[86] Estas células possuem uma bateria de recetores, nomeadamente os scavenger, cuja expressão não é mediada negativamente pela captação de colesterol, o que significa que, num contexto de aterosclerose onde o conteúdo em oxLDL é significativamente aumentado, os macrófagos são capazes de internalizar quantidades ainda maiores de lipoproteínas modificadas suscetíveis de serem degradadas nos lisossomas, captação essa que é capaz de perpetuar a resposta inflamatória através da indução de cascatas de sinalização que ativam o NF- κ B e com isso todo o processo envolvido na formação da placa aterosclerótica.^[94] O colesterol presente nestes organelos é esterificado no retículo endoplasmático por ação da ACAT (acilCoA colesterol acetiltransferase) formando-se ésteres de colesterol que serão armazenados como gotículas lipídicas no citoplasma ou junto a este organelo.^[95] De seguida, a hidrólise destes compostos gera novamente colesterol livre que será posteriormente transferido dos macrófagos para apolipoproteína A1 ou partículas HDLs, processo este mediado por ABCA1 e ABCG1 *ATP-binding cassettes* sendo esta uma etapa chave na prevenção da formação de células espumosas. No entanto, o microambiente pró-inflamatório das lesões ateroscleróticas prejudica o sistema de efluxo ABCA1, contribuindo assim para o acúmulo destas células.^[86,96]

É também importante salientar que, a captação de oxLDL para o interior dos macrófagos ativa o complexo multiproteico citosólico do sistema imune inato NLRP3 capaz de ativar as vias pró-inflamatórias e consequentemente a caspase-1 que cliva interleucinas da família IL-1 nas suas formas bioativas (IL-1 β e IL-18)^[97,98] e desta forma, não só o recrutamento de maior número de células do sistema imune que irão contribuir para a propagação do processo inflamatório, como também a migração de VSMCs da média para a íntima onde se dividem e produzem componentes da matriz extracelular que contribuem para o desenvolvimento da capa fibrosa.^[99] Além disso, para todo este processo de indução de respostas inflamatórias, contribui de igual forma a ligação de partículas LDL oxidadas a anticorpos específicos, de modo a formar complexos imunes.^[86]

Com a formação desta região hipocelular carregada de lípidos, designada de núcleo necrótico, verifica-se um crescente aumento do processo apoptótico das células espumosas o que faz com que a atividade fagocitária não seja capaz de se responsabilizar pelo acúmulo de células apoptóticas o que, por sua vez, irá contribuir para o agravamento da inflamação e morte de células vizinhas VSMCs.^[100] Assim, a contínua remoção imparcial de células fagocíticas, faz com que as mesmas libertem diretamente o seu conteúdo lisossomal para o espaço intersticial, como por exemplo os cristais de colesterol que, para além de contribuírem para o crescimento do núcleo necrótico (tal como a morte das células espumosas e insuficiente eferocitose) fazem com que haja uma resposta imune mais intensa através da ativação do inflamossoma que, por sua vez irá estimular a produção de metaloproteinases que reduzem o tamanho da capa fibrosa aumentando assim a vulnerabilidade da placa.^[101,102]

2.3.3. Rutura da capa fibrosa com consequente formação de um trombo

Após a morte de macrófagos e VSMCs e em regiões inflamatórias e de reduzidas concentrações de fibras de colagénio (através da morte de células musculares lisas e da produção de determinadas citocinas pró-inflamatórias como IFN- γ que inibem a produção deste componente pelas mesmas) verifica-se uma acumulação de ortofosfato de cálcio que será posteriormente convertido em fosfato de cálcio amorfo e finalmente em estruturas cristalinas que se relacionam com o tamanho da placa e não com a sua vulnerabilidade.^[86]

Em algumas situações, nomeadamente em placas vulneráveis que apresentam um grande núcleo necrótico e uma fina capa fibrosa, poderá ocorrer rutura desencadeando um processo inicial de coagulação em que as plaquetas, ao aderirem ao colagénio subendotelial tornam-se ativas recrutando mais plaquetas de modo a dar início ao processo de cicatrização.^[103] Simultaneamente diversos fatores pró-trombóticos do núcleo necrótico entram em contacto com diferentes fatores de coagulação presentes no plasma. É exemplo o fator tecidual do núcleo que, ao reagir com o fator VII do plasma ativa a cascata de coagulação que, por sua vez, leva à produção de trombina necessária para a formação de fibrina, uma proteína insolúvel que, em conjunto com as plaquetas é capaz de

cobrir a lesão e formar uma estrutura organizada e estável, também designada de trombo, responsável pela grande maioria das complicações clínicas associadas a esta patologia.^[86]

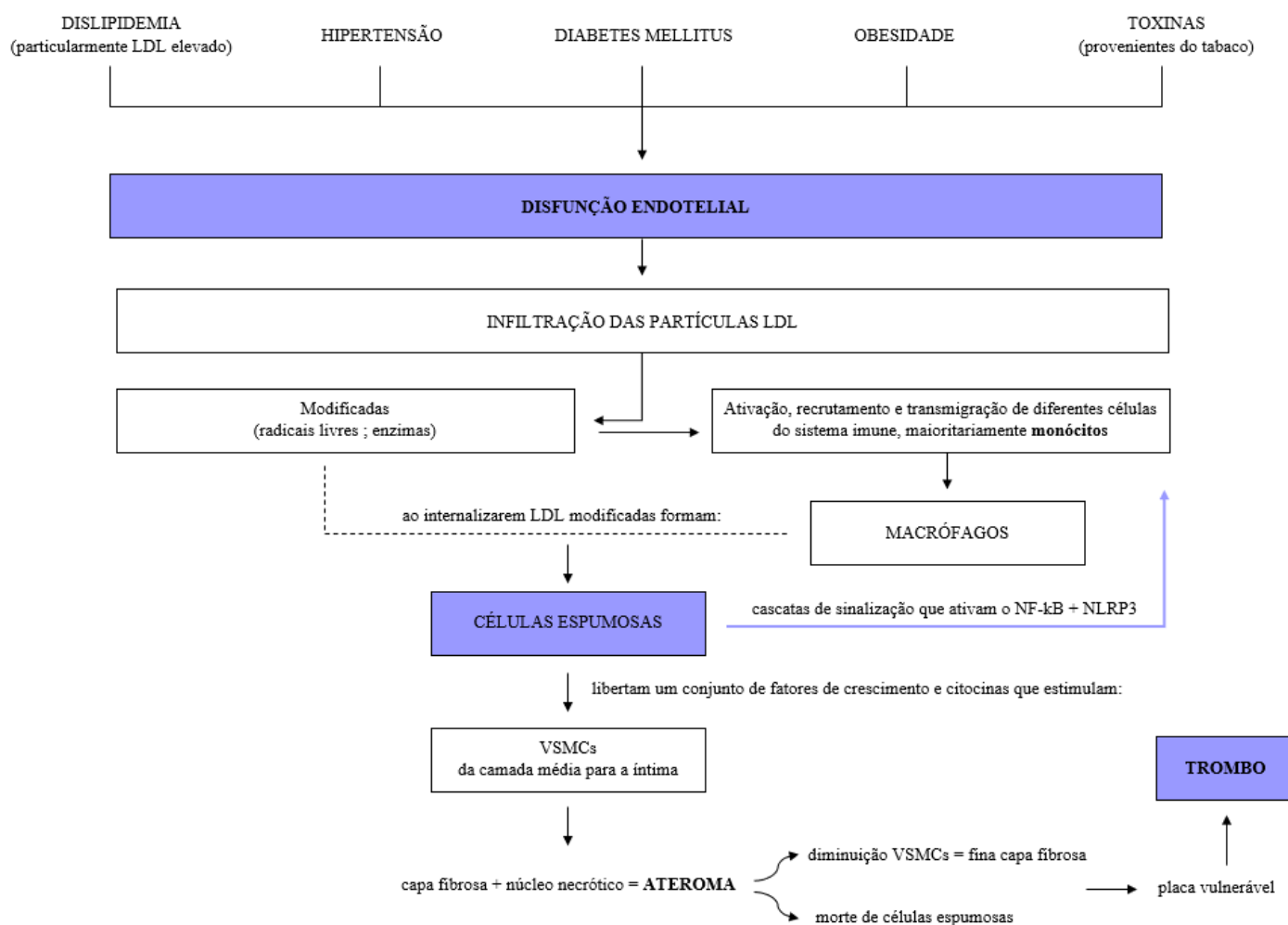


Figura 4. Esquema de formação de um trombo.^[104]

2.4. Terapêutica

No que diz respeito à terapêutica, guidelines recentes demonstraram que a mesma deve ser ajustada a valores alvo de c-LDL e desta forma ser individualizada ao risco cardiovascular de cada doente, embora nem sempre esses objetivos sejam atingidos por diversos motivos, de entre os quais se destaca a pouca aderência e falta de persistência, variabilidade interindividual, eficácia limitada da terapêutica hipolipemiante, entre outros.^[105]

2.4.1. Inibidores da PCSK9

Atualmente, diversas opções encontram-se disponíveis no mercado para controlo dos níveis lipídicos, sendo o nosso principal foco os inibidores da PCSK9 (iPCSK9) que nos últimos tempos permitiram reduzir de forma significativa e consistente, os valores de c-LDL em aproximadamente 50-60% o que, por sua vez, se traduziu numa redução adicional do risco cardiovascular. Contudo, esta terapia associa-se a custos elevados pelo que, a sua utilização clínica deverá ser ponderada e

privilegiada em pacientes de «máximo risco», mais concretamente naqueles que têm simultaneamente maior risco (por exemplo, de recorrência são os utentes com doença cardiovascular estabelecida e que já tiveram um evento de natureza aterotrombótica) e valores absolutos de c-LDL mais elevados.^[105]

2.4.1.1. Modo de atuação

A pró-proteína convertase subtilisina quexina tipo 9 (PCSK9) é uma protease de serina que, de um modo geral, é capaz de reduzir a nível celular, os recetores das lipoproteínas de baixa densidade (a ligação de ambos faz com que o dímero recetor-enzima seja internalizado e destruído nos lisossomas – etapas 6 e 7) pelo que a inibição da PCSK9 irá permitir aumentar a expressão de r-LDL na superfície do hepatócito diminuindo desta forma, os níveis séricos de c-LDL.^[105,106]

A SREBP-2 regula em termos hepáticos, a transcrição de vários lípidos e proteínas, mais concretamente do recetor LDL e da pró-proteína convertase quexina tipo 9. Numa fase inicial, esta enzima é transformada no retículo endoplasmático na sua forma madura (etapa 2) passando pelo aparelho de Golgi antes de ser secretada (etapa 3). Já na superfície do hepatócito, o recetor do LDL liga-se ao c-LDL circulante formando um complexo que será internalizado para o interior dos endossomas (etapa 4). Posteriormente, o r-LDL retorna novamente para a superfície do hepatócito (etapa 5) podendo este processo ocorrer cerca de 150 vezes, permitindo que maiores quantidades de c-LDL sejam removidas da circulação.^[105]

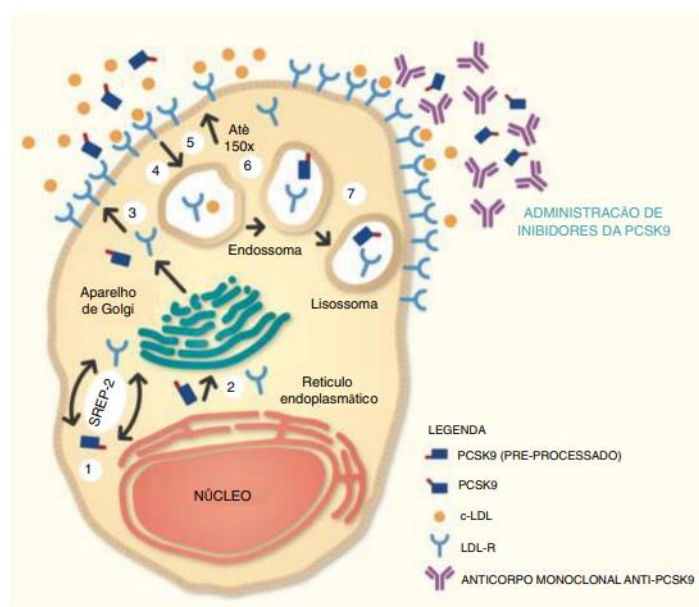


Figura 5. Mecanismo de ação a nível celular dos inibidores da PCSK9.^[105]

Os inibidores da PCSK9 são anticorpos monoclonais capazes de se ligar a esta enzima, impedindo-a de se unir ao r-LDL que, passará a estar presentes em maiores quantidades permitindo que mais c-LDL seja internalizado. Os únicos atualmente aprovados pela EMA (Agência Europeia do Medicamento) são o alirocumab e evolocumab, imunoglobulinas totalmente humanas dos

isótopos G1 e G2 respetivamente. Por serem anticorpos completos, apresentam um tempo de semi-vida relativamente longo que permite que a sua administração seja realizada a cada 2/4 semanas por via subcutânea.^[105] De ressaltar que a eficácia de ambos é ligeiramente maior em pacientes que foram previamente medicados com estatinas, devido à maior expressão do gene da PCSK9 e a variabilidade de resposta verificada com esta terapia na hipercolesterolemia autossômica recessiva, deve-se essencialmente a dois grandes fatores: mutação da proteína adaptadora do recetor LDL tipo 1 (LDLRAP1) que participa na internalização do complexo r-LDL / c-LDL no hepatócito e mutação R410S do r-LDL que contribui para uma alteração no metabolismo do respetivo recetor nos endossomas.^[105,107]

2.4.1.2. Preconização da sua utilização

Em quadros de prevenção secundária, os objetivos terapêuticos são particularmente restritos sendo desejável reduzir os valores de c-LDL abaixo dos 70 mg/dL (a referência de 55 mg/dL refere-se a subgrupos de risco extremo que beneficiam de valores ainda mais reduzidos). Nestas situações, a primeira etapa passa pela utilização de estatinas de elevada intensidade, como atorvastatina 40-80 mg ou rosuvastatina 20-40 mg, às quais se associa um aconselhamento nutricional adequado e um correto estilo de vida. Contudo, e segundo alguns modelos de simulação publicados, cerca de 32% dos pacientes não irão atingir os valores alvo, sendo necessário recorrer a antidiispidémicos, nomeadamente à ezetimiba que, pelo seu custo e boa tolerabilidade permite uma redução adicional dos valores de c-LDL. Ainda assim, cerca de 14% irá permanecer acima dos objetivos expectáveis, devendo nestes casos ser considerada a utilização racional dos iPCSK9.^[105]

Em Portugal, certos autores propõem a utilização dos inibidores da PCSK9 em pacientes que tenham tido um evento aterotrombótico prévio e que, apesar da utilização da dose máxima de estatina em associação com ezetimiba (terapêutica anti-dislipidémica otimizada) e de um adequado controlo dos restantes fatores de risco e alteração do estilo de vida, apresentam:

1. Valor c-LDL $\geq$ 140 mg/dL
2. Valor c-LDL $\geq$ 100 mg/dL e uma das seguintes condições (diabetes com lesão de órgão alvo / doença polivascular / doença coronária significativa multivaso, revascularizada ou não / evento cardiovascular 5 anos após o primeiro episódio)

De notar que, estas recomendações não são aplicáveis a todas e quaisquer pessoas, mais concretamente para aquelas que são intolerantes às estatinas. Apesar de não existir uma definição universalmente aceite, existem vários documentos que procuram uniformizar este conceito, definindo-o como «síndrome apurada, atestada e documentada que leva a uma dosagem não ideal de estatinas, a menor aderência ao tratamento, a diminuição da qualidade de vida do doente, ou à cessação da estatina».^[108] Assim, este obstáculo à terapia não deve ser encarado como uma «simples ocorrência de sintomas em geral, mas pela presença de sintomas percebidos como inaceitáveis quase

sempre músculo-esqueléticos». Adicionalmente, esta intolerabilidade pode ser detetada pela presença de alterações laboratoriais sugestivas como aumento dos níveis de ALT/AST (alanina e aspartato aminotransferase, respetivamente).^[105]

2.4.1.3. Segurança e eficácia

Relativamente à segurança e eficácia dos dois anticorpos monoclonais atualmente disponíveis para reduzir os níveis de C-LDL e consequentemente o risco cardiovascular, vários estudos foram sendo feitos de modo a comprovar tais parâmetros de extrema importância para a sua introdução no mercado e utilização.

Apesar das reações adversas associadas ao evolocumab (nasofaringite, infeções das vias respiratórias, dor, artralgia, síndromes gripais e náuseas) o estudo FOURIER que recrutou 27.546 pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica prévia e que, apesar de incluírem na sua rotina terapêutica a dose diária máxima recomendada de estatina, permaneciam com os valores de C-LDL acima de 70 mg/dL, foi capaz de demonstrar que este fármaco era capaz de reduzir em 50% os valores de C-LDL e também, variáveis como acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio.^[105,110]

No que diz respeito ao alirocumab que se associa frequentemente a reações que ocorrem no local da injeção como eritema, dor e hematoma, realça-se o estudo ODYSSEY OUTCOMES que, através de 18.924 pacientes com historial de síndrome(s) coronária(s) aguda(s) e tratados com a dose diária máxima recomendada de estatina, demonstrou que com a dosagem de 75 mg a cada 2 semanas era possível reduzir os níveis de C-LDL em 45% e 60% através de 150 mg mensais. No que toca aos desfechos secundários, 1.955 pacientes foram atingidos dos quais 9.5% foram tratados com alirocumab e 11.1% incluíam-se no grupo placebo, percebendo desde logo a sua eficácia.^[105,110]

Por fim, é de salientar que o bococizumab seria um outro anticorpo promissor mas que, devido ao desenvolvimento de anticorpos neutralizantes contra o mesmo, em cerca de 30% dos pacientes ao fim de um ano, fez com que o seu desenvolvimento clínico fosse interrompido.^[105,109]

Considerações finais

O estágio curricular que culmina com a última etapa do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, permite-nos colocar em prática os diversos conhecimentos e competências adquiridos ao longo do curso, através dos diversos desafios que nos são colocados dia após dia.

Na área comunitária onde tive a oportunidade de estar durante 4 meses, constatei que o papel do farmacêutico é cada vez mais reconhecido e solicitado por parte da sociedade, de modo a «evitar deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde perante transtornos menores, através da dispensa e aconselhamento sobre o uso correto de medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos de venda exclusiva em farmácia».^[111] Desta forma, apercebemo-nos do crescente reconhecimento e confiança que a população começa a depositar nestes profissionais de saúde, que têm competências técnico-científicas para desempenhar um amplo espectro de atividades, desde a revisão da medicação ao acompanhamento farmacoterapêutico, administração de injetáveis, determinação de parâmetros bioquímicos (como pressão arterial e glicemia) promoção da literacia em saúde e utilização de medicamentos genéricos que, permite não só aliviar as despesas do Serviço Nacional de Saúde como também evitar a não adesão intencional por questões financeira, permitindo adicionalmente que haja uma gestão dos stocks quando algum medicamento se encontra em rutura - questão muito presente nos dias de hoje. Assim, rapidamente compreendemos que este é um estabelecimento que acima de tudo, disponibiliza de forma eficiente medicamentos ou serviços que sejam requisitados perante uma análise rápida do atendimento e do utente como, da mesma forma, oferece uma equidade perante todos na prestação de cuidados de saúde.

Na área hospitalar onde também me foi permitido pôr em prática alguns dos conceitos que acumulei na minha bagagem ao longo destes 5 anos, realço a constante integridade numa equipa multidisciplinar que tem em vista o bem estar e progressão clínica do utente, prestando uma série de serviços que têm por base a correta aquisição e gestão dos medicamentos e dispositivos médicos, que são preparados e distribuídos pelas diferentes áreas hospitalares. Sobre eles, recai uma análise detalhada que é feita em conjunto com o restante corpo médico, de modo a fundir as diversas informações que sejam pertinentes para o estudo de um caso em particular.

Agora que termino estes 6 meses de estágio, ficam as aprendizagens e memórias de todos aqueles que me acolheram de braços abertos e que, incansavelmente me transmitiram os seus conhecimentos da forma mais genuína possível. Fica também sedimentada a sensação de que o farmacêutico nos dias de hoje tem para muitos, a responsabilidade de ser o primeiro e por vezes o único profissional a ser procurado, particularmente por aquelas populações mais descentralizadas, tendo também o encargo de acompanhar toda a evolução em diferentes campos de modo a prestar o seu serviço com a maior qualidade que lhe assiste.

O futuro é incerto, porém retiro desta experiência a vontade e o desejo em dar continuidade à profissão com o maior orgulho e qualidade que me foram transmitidos. Obrigada.

Bibliografia

1. Quem Somos, ValorMed, consultado a 27 de fevereiro, disponível em <https://valormed.pt/quem-somos/>.
2. Ahmad, K. (2014), *Insulin sources and types: a review of insulin in terms of its mode on diabetes mellitus*, Journal of Traditional Chinese Medicine, Vol 34 (No 2) 234-237.
3. Katsung, B. G., Masters, S. B. & Trevor, A. J. (2014), Farmacologia Básica e Clínica (12th Edition). Mc Graw Hill 12th Education, 763-766.
4. Thurman, J.E. (2008), *Analysis of Insulin Pen Devices for the Treatment of Diabetes Mellitus*, Journal of Diabetes Science and Technology Vol 2 (No 3) 482-483.
5. University College London Hospitals NHS Foundation Trust (2014). *How to do an Insulin Injection*. <https://www.youtube.com/watch?v=Pl28IILPDTU>
6. Sousa, Z., Neves, M. C. & Carvalho, D. (2019), *Técnica de Administração de Insulina: Uma Prática Sustentada em Evidência Científica*, Revista Portuguesa de Diabetes, Vol 14 (No 3) 120-128.
7. Rotação dos locais de administração de insulina (2021), Controlar a Diabetes, disponível em <https://controlardiabetes.pt/educacao-multimedia/rotacao-dos-locais-de-administracao-de-insulina> consultado a 27/02/2023.
8. Envelhecimento, Centro Regional de Informação para a Europa Ocidental, Nações Unidas, consultado a 11 de julho, disponível em <https://unric.org/pt/envelhecimento/>.
9. INE 82022), Estimativas de População Residente, Portugal, NUTS I, II, III e Municípios, Exercício AD HOC 2020 e 2021, Lisboa, Portugal: INE, Instituto Nacional de Estatística
10. Lavrador, M. (2016), Polimedicação no Idoso, Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra.
11. WHO (2019), Medication Safety in Polypharmacy, Technical Report, Geneva: World Health Organization, Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
12. Mosca, C., Castel-Branco, M. M., Ribeiro-Rama, A. C., Caramona, M. M., Fernandez-Llimos, F. & Figueiredo, I. V. (2014), Assessing the impact of multi-compartment compliance aids on clinical outcomes in the elderly: a pilot study, International Journal of Clinical Pharmacy, Vol 36, 98-104, DOI 10.1007/s11096-013-9852-2.
13. Mó R., Plácido A.I., Herdeiro, M.T., Martins, C., Carlos, R., Morgado, M. & Roque, F. (2020), Avaliação da gestão e da adesão ao regime terapêutico em idosos polimedicados numa região da Beira Interior, Portugal, Acta Farmacêutica Portuguesa, Vol 9, No2, 3-15.
14. Preparação Individualizada da Medicação, Norma Geral, N° 30-NGE-00-010-02, 09 de outubro de 2018.
15. Norma específica sobre intervenção farmacêutica na Contraceção de Emergência, Boas Práticas de Farmácia Comunitária. OF.C-N014-00, P2/12, 22 de dezembro de 2015.

16. Normas de Intervenção Farmacêutica na Contraceção de Emergência, Grupo Consultivo para a Elaboração de Protocolos de Intervenção Farmacêutica da Ordem dos Farmacêuticos, Aconselhamento Farmacêutico – 2º Edição 2003.
17. ellaOne 30mg comprimido: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-05-2009 pelo INFARMED, com renovação a 21-03-2014). França, LABORATOIRE HRA PHARMA 2009.
18. Wirth, F. & Mamo, M. (2010), Standard Operating Procedures of The Rehabilitation Hospital Karin Grech.
19. Canadian Patient Safety Institute/ISMP Canada-Medication Reconciliation in Acute Care Getting Started Kit (2017), consultado a 8 de agosto, disponível em <https://www.ismp-canada.org/download/MedRec/MedRec-AcuteCare-GSK-EN.pdf>
20. Clyne, W., et. al. (2008), A guide to medication review, the National Prescribing Centre, Liverpool. Consultado a 8 de agosto, disponível em <http://www.cff.org.br/userfiles/52%20%20CLYNE%20W%20A%20guide%20to%20medication%20review%202008.pdf>
21. Cleveland Clinic (17 de março de 2022), Troponin Test, consultado a 27 de maio, disponível em <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/22770-troponin-test>
22. BMJ Best Practice (18 de agosto de 2023), Non-ST-elevation myocardial infarction, consultado a 27 de maio, disponível em <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113#:~:text=Non-ST-elevation%20myocardial%20infarction%20%28NSTEMI%29%20is%20part%20of%20the,or%20i,nfarction%20as%20demonstrated%20by%20elevation%20in%20troponin>
23. Cleveland Clinic (28 de dezembro de 2021), NSTEMI: Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Heart Attack), consultado a x(dia), disponível em <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22233-nstemi-heart-attack>.
24. Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., ... ESC Scientific Document Group (2021), 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, European Heart Journal, Vol 42, No 14, 1289–1367, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
25. Effective Health Care Program, Agency for Healthcare Research and Quality (Content last reviewed December 2019), Research Protocol: Antiplatelet and Anticoagulant Treatments for Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction, Rockville, MD.
26. Kanuri, S. H., Sirrkay, P. J., Ulucay, A. S. (2023), COVID-19 HEART unveiling as atrial fibrillation: pathophysiology, management and future directions for research, The Egyptian Heart Journal, Vol 75, No 1, doi: 10.1186/s43044-023-00359-0.

27. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division for Heart Disease and Stroke Prevention (Content last reviewed October 2022), Atrial Fibrillation, consultado a 2 de junho, disponível em https://www.cdc.gov/heartdisease/atrial_fibrillation.htm.
28. National Center of Biotechnology Information (Content last reviewed June 2023), Paroxysmal Atrial Fibrillation, consultado a 2 de junho, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535439/>.
29. Butler, N. & Jones, M. (Content last reviewed June 2021), Treatment Guideline for Amiodarone Loading Dose Regimen, Gloucestershire Hospitals, NHS Foundation Trust, disponível em <https://www.gloshospitals.nhs.uk/gps/treatment-guidelines/amiodarone-loading-dose-regimen/>.
30. Goldschlager N., Epstein A. E., Naccarelli G., Olshansky B., Singh B., for the Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology (2000), Practical Guidelines for Clinicians Who Treat Patients With Amiodarone, International Archives of Internal Medicine, Vol 160, No 12, 1741–1748. doi:10.1001/archinte.160.12.1741.
31. Schmode A., Ackman M., Bungard T. J. (2019), Antiplatelet, anticoagulant or both? A tool for pharmacists, Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada, Vol 152, No 5, 291-300, doi: 10.1177/1715163519866232.
32. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group (2021), 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, European Heart Journal, Vol 42, No 5, 373–498, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
33. Aricept 10mg comprimidos orodispersíveis: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-01-2013 pelo INFARMED). Porto Salvo, Oeiras, Lisboa.
34. Definição de gota – sociedade portuguesa de reumatologia <https://spreumatologia.pt/gota/>
35. Clebak K. T., Morrison A., Croad J. R. (2020), Gout: Rapid Evidence Review, American Family Physician, Vol 102, No 9, 533-538.
36. Hainer B. L., Matheson E., Wilkes R. T. (2014), Diagnosis, treatment, and prevention of gout, American Family Physician, Vol 90, No 12, 831-836.
37. Boletim do Centro de Informação do Medicamento de outubro-dezembro 2019, Tratamento da Gota, Ordem dos Farmacêuticos. <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/publicacoes/boletim-do-cim-indice/boletim-do-cim-out-dez-2019/>.

38. Bleumink G. S., Feenstra J., Sturkenboom M. C., Stricker B. H. (2003), Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and heart failure, *Drugs*, Vol 63, No 6, 525-534, doi: 10.2165/00003495-200363060-00001.
39. Dalbeth N., Lauterio T. J., Wolfe H. R. (2014), Mechanism of action of colchicine in the treatment of gout, *Clinical Therapeutics*, Vol 36, No 10, 1465-1479, doi: 10.1016/j.clinthera.2014.07.017.
40. Índice. Eu. (2023) Lepicortinolo
<https://www.indice.eu/pt/medicamentos/medicamentos/lepicortinolo-solucao-injetavel/informacao-geral#:~:text=O%20LEPICORTINOLO%20Solu%C3%A7%C3%A3o%20injet%C3%A1vel%20%C3%A9%20um%20MEDICAMENTO%20%C3%A0,O%20LEPICORTINOLO%20Solu%C3%A7%C3%A3o%20injet%C3%A1vel%20%C3%A9%20MEDICAMENTO%20n%C3%A3o%20Comparticipado.>
41. FitzGerald J. D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A. M., Gelber A. C., Harrold L. R., Khanna D., King C., Levy G., Libbey C., Mount D., Pillinger M. H., Rosenthal A., Singh J. A., Sims J. E., Smith B. J., Wenger N. S., Bae S. S., Danve A., Khanna P. P., Kim S. C., Lenert A., Poon S., Qasim A., Sehra S. T., Sharma T. S. K., Toprover M., Turgunbaev M., Zeng L., Zhang M. A., Turner A. S., Neogi T. (2020), American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout, *Arthritis Care & Research*, Vol 72, No 6, 744-760, doi: 10.1002/acr.24180.
42. Kasper D. L., Fauci A. S., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J., & Loscalzo J. (Eds.), (2016), *Harrison's Manual of Medicine, 19th edition*, McGraw Hill.
43. Amlodipina Accord comprimidos: resumo das características do medicamento (aprovado em 01-09-2022 pelo INFARMED), Barcelona, Espanha.
44. Índice. Eu (2022). Atorvastatina
<https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/atorvastatina/informacao-geral>
45. Konijnenberg, L., Damman, P., Duncker, D., Kloner, R., Nijveldt, R., Geuns, R., Berry, C., Riksen, N., Escaned, J. & Royen, N. (2019). Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovascular Research*, 116(4), 787-805. doi: 10.1093/cvr/cvz301
46. Gibson, M., Carrozza, J. & Laham, R. (2022). *Primary percutaneous coronary intervention in acute ST-elevation myocardial infarction: Periprocedural management*. UpToDate.
<https://www.uptodate.com/contents/primary-percutaneous-coronary-intervention-in-acute-st-elevation-myocardial-infarction-periprocedural-management>
47. Qurie, A., Preuss, C. & Musa, R. (2023). *Allopurinol*. National Library of Medicine.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499942/>
48. Circadin 2 mg comprimidos de libertação prolongada, resumo das características do medicamento (aprovado em 29 de junho de 2007, com renovação a 20 de abril de 2012), Paris, França

49. Enicil 0,05 mg/ml colírio solução, resumo das características do medicamento (aprovado em 27 de fevereiro de 2009, com renovação a 14 de abril de 2022 pelo INFARMED), Linda-a-Velha, Oeiras, Lisboa.
50. AZOPT 10 mg/ml colírio suspensão, resumo das características do medicamento (aprovado em 9 de março de 2000, com renovação a 29 de janeiro de 2010), Dublin, Irlanda.
51. Bikle, D. (2014). Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. *Chemistry & Biology*, 21(3), 319-329. <https://doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.12.016>
52. Índice. Eu (2023). *Alfacalcidol*. <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/alfacalcidol/informacao-geral>
53. Angiolillo, D. J., Prats, J., Deliargyris, E. N., Schneider, D. J., Scheiman, J., Kimmelstiel, C., Steg, P. G., Alberts, M., Rosengart, T., Mehran, R., & Bhatt, D. L (2022), Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation, *Clinical Pharmacokinetics*, Vol 61, No 4, 465-479, doi: 0.1007/s40262-021-01090-2.
54. Brady, P., Chua, W., Nehaj, F., Connolly, D., Khashaba, A., Purmah, Y., Ul-Qamar, M., Thomas, M., Varma, C., Schnabel, R., Zeller, T., Fabritz, L. & Kirchhof, P. (2022). Interactions Between Atrial Fibrillation and Natriuretic Peptide in Predicting Heart Failure Hospitalization or Cardiovascular Death. *Journal of the American Heart Association*, 11(4), 1-34. doi: 10.1161/JAHA.121.022833
55. Axorel 10 mg comprimidos revestidos por película, resumo das características do medicamento (aprovado em 26 de maio de 2022 pelo INFARMED), Nogueira do Cravo, Oliveira do Hospital, Coimbra.
56. Índice. Eu (2023). *Omeprazol*. <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/omeprazol/informacao-geral>
57. Neuralta, Alta Care Laboratoires, consultado a 27 de julho, disponível em <https://www.altacarelaboratoires.com/>
58. Hariz, A. & Bhattacharya, P. (2023). *Megaloblastic Anemia*. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537254/>
59. Fenech, M. (2012), Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity, *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, Vol 733, No 1-2, 21-33
60. Fritz, K., Taylor, K. & Parmar, M. (2023). *Calcium Carbonate*. National Library of Medicine. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562303/>
61. Malkina, A. (2023, março), Doença Renal Crônica, Manual MSD, consultado a 2 de julho, disponível em <https://www.msdmanuals.com/pt-pt/casa/dist%C3%BArbios-renais-e-urino%C3%A1rios/insufici%C3%A2ncia-renal/doen%C3%A7a-renal-cr%C3%B4nica-drc>.

62. Fine, N. (2022). *Insuficiência cardíaca (IC)*. Manual MSD – Versão para Profissionais de Saúde. <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as cardiovasculares/insufici%C3%A7%C3%A3o-card%C3%A9a/insufici%C3%A7%C3%A3o-card%C3%A9a-ic>
63. Knovich, M., Storey, J., Coffman, L., Torti, S. & Torti, F. (2009). Ferritin for the clinician. *Blood Reviews*, 23(3), 95-104. doi: 10.1016/j.blre.2008.08.001
64. Chavda, V. P., Ajabiya, J., Teli, D., Bojarska, J. & Apostolopoulos, V. (2022), Tirzepatide, a New Era of Dual-Targeted Treatment for Diabetes and Obesity: A Mini-Review, *Molecules*, Vol 27, No 13.
65. Pfeiffer, A. & Klein, H. (2014), The Treatment of Type 2 Diabetes, *Deutsches Ärzteblatt International*, Vol 111, No 5, 69-82.
66. Galicia-Garcia, Benito-Vicente, A., Jebari, S., Larrea-Sebal, A., Siddiqi, H., Uribe, K.B., Ostolaza, H. & Martín, C. (2020), Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol 21, No 6275, <https://doi.org/10.3390/ijms21176275>.
67. Sociedade Portuguesa de Diabetologia, Diabetes: Factos e Números – O Ano de 2016, 2017 e 2018, Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes, Lisboa, dezembro de 2019.
68. Kasper D. L., Fauci A. S., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J., & Loscalzo J. (Eds.), (2016), *Harrison's Manual of Medicine, 19th edition*, McGraw Hill.
69. Gutiérrez-Rodelo, C., Roura-Guiberna, A. & Olivares-Reyes, J. A. (2017), Molecular Mechanisms of Insulin Resistance: An Update, *Gaceta Médica de México*, Vol 135, 197-209.
70. Freitas, M. C., Ceschini, F. L. & Ramallo, B. T. (2014), Resistência à insulina associada à obesidade: Efeitos anti-inflamatórios do exercício físico, *Revista Brasileira de Ciência e Movimento*, Vol 22, No 3, 139-147.
71. Barros, L. & Nunes, C. (2019), A influência do exercício físico na captação de glicose independente de insulina, *HU revista*, Vol 45, No 1, 59-64, <https://doi.org/10.34019/1982-8047.2019.v45.2899>.
72. Rohm, T. V., Meier, D. T., Olefsky, J. M. & Donath, M. Y. (2022), Inflammation in Obesity, diabetes and related disorders, *Immunity*, Vol 55, No 1, 31-55, <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.12.013>.
73. Duarte, R., Silva Nunes, J., Dores, J., Rodrigues, E., Raposo, J. F., Carvalho, D., Melo, P. C., Sequeira Duarte, J., Simões Pereira, C. & Medina, J. L. (2013), Grupo de Trabalho para as Recomendações Nacionais da SPD para o Tratamento da Hiperglicemia na Diabetes Tipo 2 - Versão Resumida, *Revista Portuguesa de Diabetes*, Vol 8, No 1, 30-41.
74. Drucker, D. J. & Baggio, L.L (2007), Biology of Incretins: GLP-1 and GIP, *Gastroenterology*, Vol 132, 2131-2157.

75. Min, T. & Bain, S. C. (2021), The Role of Tirzepatide, Dual GIP and GLP-1 Receptor Agonist in the Management of Type 2 Diabetes: The SURPASS Clinical Trials, *Diabetes Ther*, Vol 12, 143-157, <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00981-0>.
76. Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., Seeley, R. J., Stemmer, K., Tang-Christensen, M., Woods, S. C., DiMarchi, R. D. & Tschöp, M. H. (2019), Glucagon-like peptide 1 (GLP-1), *Molecular Metabolism*, Vol 30, 72-130, <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>.
77. Monjuaro 2,5 mg solução injetável em caneta pré-cheia, resumo das características do medicamento (aprovado em 15-09-2022 pelo INFARMED), Países Baixos, Eli Lilly Nederland B.V.
78. Índice. Eu (2022) Tirzepatida <https://www.indice.eu/pt/medicamentos/DCI/tirzepatida/informacao-geral#:~:text=Tirzepatida%20%C3%A9%20um%20medicamento%20experimental%20proposto%20para%20ajudar,que%20estimula%20a%20liberta%C3%A7%C3%A3o%20de%20insulina%20do%20p%C3%A2ncreas>.
79. Dutta D., Surana V., Singla R., Aggarwal S. & Sharma M. (2021), Efficacy and safety of novel twincretin tirzepatide a dual GIP and GLP-1 receptor agonist in the management of type-2 diabetes: A Cochrane meta-analysis, *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, Vol 25, 475-483, doi: 10.4103/ijem.ijem_423_21.
80. Forzano I., Varzideh F., Avvisato R., Jankauskas S. S., Mone P. & Santulli G. (2022), Tirzepatide: A Systematic Update, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol 23: 14631, doi: 10.3390/ijms232314631.
81. Bourbon M., Miranda N., Vicente A., & Rato Q., (2016). *Doenças cardiovasculares. Sabe como prevenir?* Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. <https://www.sns.gov.pt/wp-content/uploads/2016/03/DoencasCardiovasculares.pdf>
82. Gottlieb M., Bonardi G., & Moriguchi E., (2005). Fisiopatologia e aspetos inflamatórios da aterosclerose. *Scientia Medica* 14(3), 203-207. <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/view/1568>
83. Cardiovascular disease (CVDs), World Health Organization (2021, 11 June), consultado a 23 de junho, disponível em [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
84. Kasper D. L., Fauci A. S., Hauser S. L., Longo D. L., Jameson J., & Loscalzo J. (Eds.), (2016), *Harrison's Manual of Medicine, 19th edition*, McGraw Hill.
85. Da Silva, P. M. (n.d.), Aterosclerose, Fundação Portuguesa de Cardiologia, consultado a 27 de junho, disponível em <https://www.fpcardiologia.pt/aterosclerose/>

86. Jebari-Benslaiman, S., Galicia-García, U., Larrea-Sebal, A., Olaetxea, J., Alloza, I., Vandenbroeck, K., Benito-Vicente, A. & Martín, C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(6), 1-38. <https://doi.org/10.3390/ijms23063346>
87. Rhodin, J. A. (1968), Ultrastructure of mammalian venous capillaries, venules and small collecting veins, *Journal of Ultrastructure Research*, Vol 25, 452-500.
88. Davies, P.F. (1995), Flow-mediated endothelial mechanotransduction, *Physiological Reviews from American Physiological Society*, Vol 75, 519-560.
89. Cooke, J. P., Tsao, P. S. (1994) Is NO an endogenous antiatherogenic molecule? *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology from American Heart Association Journals*, Vol 14, 653-655.
90. Esper, R. J., Nordaby, R. A., Vilarino, J. O., Paragano, A., Cacharrón, J. L., Machado, R. A. (2006) Endothelial Dysfunction: A comprehensive Appraisal, *Cardiovascular Diabetology from BioMed Central*, Vol 18, 1-18.
91. Frank, P. G., Pavlides, S., Lisanti, M. P. (2009) Caveolae and transcytosis in endothelial cells: Role in atherosclerosis, *Cell & Tissue Research*, Vol 335, 41-47.
92. Levitan, I., Volkov, S., Subbaiah, P. V. (2010) Oxidized LDL: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology, *Antioxidants & Redox Signaling*, Vol 13, 39-75.
93. Heinecke, J. W. (1997) Mechanisms of oxidative damage of low density lipoprotein in human atherosclerosis, *Current Opinion in Lipidology*, Vol 8, 268-274.
94. Gerrity, R. G. (1981) The role of monocyte in atherogenesis: I. Transition of blood-borne monocytes into foam cells in fatty lesions, *The American Journal of Pathology*, Vol 103, 181-190.
95. Christiakov, D. A., Bobryshev, Y. V., Orekhov, A. N. (2016) Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis, *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, Vol 20, 17-28.
96. Chinetti, G., Baron, M., Bouhrel, M. A. Vanhoutte, J., Copin, C., Sebti, Y., Derudas, B., Mayi, T., Bories, G., Tailleux, A., et al. (2011) Human Atherosclerotic Plaque Alternative Macrophages Display Low Cholesterol Handling but High Phagocytosis Because of Distinct Activities of the PPAR γ and LXR α Pathways, *Circulation Research from American Heart Association*, Vol 108, 985-995.
97. Guo, H., Callaway, J. B., Ting, J. P. (2015) Inflammasomes: Mechanism of action, role in disease, and therapeutics, *Nature Medicines*, Vol 21, 677-687.
98. Sheedy, F. J., Grebe, A., Rayner, K. J., Kalantari, P., Ramkhalawon, B., Carpenter, S. B., E Becker, C., Ediriweera, H. N., E Mullick, A., Golenbock, D. T., et. al. (2013) CD36 coordinates NLRP3 inflammasome activation by facilitating intracellular nucleation of soluble ligands into particulate ligands in sterile inflammation, *Nature Immunology from Nature Journal*, Vol 14, 812-820.
99. Choi, H. Y. Rahmani, M., Wong, B. W. Allahverdian, S., McManus, B. M., Pickering, J. G., Chan, T., Francis, G. A. (2009) ATP-Binding Cassette Transporter A1 Expression and Apolipoprotein A-I Binding Are Impaired in Intima-Type Arterial Smooth Muscle Cells, *Circulation Journal from American Heart Association*, Vol 119, 3223-3231.

100. Linton, M. F., Babaev, V. R., Huang, J., Linton, E. F., Tao, H., Yancey, P. G. (2016) Macrophage Apoptosis and Efferocytosis in the Pathogenesis of Atherosclerosis, *Circulation Journal from American Heart Association*, Vol 80, 2259-2268.
206. (98) Mulay, S. R., Anders, H. J. (2016) Crystallopathies, *The New England Journal of Medicine*, Vol 374, 2465-2476.
101. Mulay, S. R., Anders, H. J. (2016) Crystallopathies, *The New England Journal of Medicine*, Vol 374, 2465-2476.
102. García-García, H. M., Klauss, V., Gonzalo, N., Garg, S., Onuma, Y., Hamm, C. W., Wijns, W., Shannon, J., Serruys, P. W. (2012) Relationship between cardiovascular risk factors and biomarkers with necrotic core and atheroma size: A serial intravascular ultrasound radiofrequency data analysis, *The International Journal of Cardiovascular Imaging*, Vol 28, 695-703.
103. Yun, S. H., Sim, E. H., Goh, R. Y., Park, J. I., Han, J. Y. (2016) Platelet Activation: The Mechanisms and Potential Biomarkers, *BioMed Research International*, Hindawi, Publishing Corporation.
104. Badimon, L. & Vilahur, G. (2014). Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *Journal of Internal Medicine*, 276(6), 618-632. doi: 10.1111/joim.12296.
105. Fontes-Carvalho, R., Silva, P., Rodrigues, E., Araújo, F., Gavina, C., Ferreira, J. & Morais, J. (2019). Guia prático para a utilização dos inibidores da PCSK9 em Portugal. *Revista Portuguesa de Cardiologia*, 38(6), 391-405. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.05.005>
106. Denis, M., et. al. (2012) Gene inactivation of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 reduces atherosclerosis in mice, *Circulation Journal from American Heart Association*, Vol 125, 894-901.
107. Ridker P. M., et. al. (2017) Lipid-Reduction Variability and Antidrug-Antibody Formation with Bococizumab, *The New England Journal of Medicine*, Vol 376, 1517-1526.
108. Sposito A. C., et. al. (2017) Statin associated muscle symptoms: position paper from the Luso-Latin American Consortium, *Current Medical Research and Opinion*, Vol 33, 239-251.
109. Charlton-Menys V., Durrington P. N. (2008) Human cholesterol metabolism and therapeutic molecule, *Experimental Physiology*, Vol 93, 27-42.
110. Rosenson, R. S., Hegele, R. A., Fazio, S. & Cannon, C. P. (2018), O futuro em evolução dos inibidores da PCSK9, *Journal of the American College of Cardiology*, Vol 72, No 3.
111. Ordem dos Farmacêuticos, A Farmácia Comunitária, consultado a 21 de setembro de 2023, disponível em <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/a-farmacia-comunitaria/>

Anexos

Anexo I. Panfleto informativo, elaborado na Farmácia Queija Ferreira acerca da correta utilização das canetas de insulina no tratamento da diabetes mellitus.



O QUE É?

uma doença de progressão muito silenciosa na qual se verifica secreção insuficiente de insulina pelas células beta pancreáticas e/ou incapacidade de resposta dos tecidos à sua ação

maior produção de glicose pelo fígado



menor captação pelas células musculares, hepáticas e tecido adiposo

HIPERGLICEMIA

TERAPIA

pretende que os valores de HbA1c se encontrem abaixo de 6,5% o que corresponde a uma concentração de glicose em jejum de 100-125 mg/dL e pós prandial de 140-199 mg/dL

metformina é o fármaco de 1ª linha

associação de 1/2 agentes orais ou injetáveis

insuficiência / intolerância / contraindicação

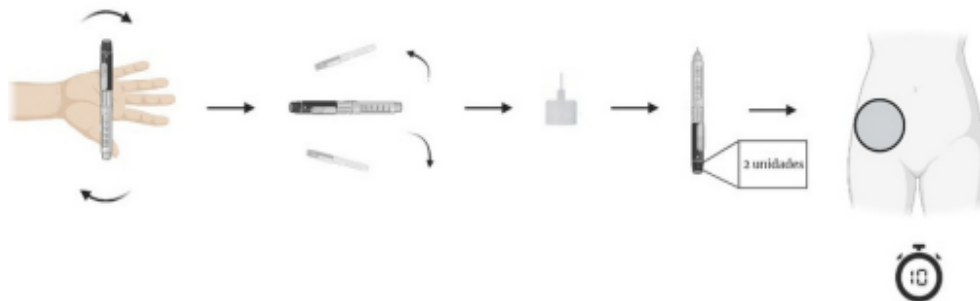
INSULINAS

ANÁLOGAS

HUMANAS

A. rápida B. regular C. intermédia D. longa

- A. suprimem hiperglicemias pós prandiais oferecendo menor desfasamento entre o pico de glicose e insulina e com isso maior flexibilidade no momento de administração
- B. administrada em casos de emergência como a cetoacidose diabética
- C. pico de ação em torno das 4h após injeção faz com que seja necessário ingerir uma refeição antes de deitar, de modo a evitar quadros hipoglicémicos no período noturno
- D. sem pico de ação fornecendo efeito basal constante, de particular interesse entre as refeições e em jejum



- ✓ verificar que está perante a caneta e insulina desejadas
- ✓ homogeneizar movendo para a frente e para trás sob a palma das mãos e para cima e para baixo
- ✓ inserir nova agulha verificando de seguida o seu fluxo livre seleccionando 2 unidades
- ✓ erguer uma prega e injetar a insulina por um período de 10s após o êmbolo ser pressionado

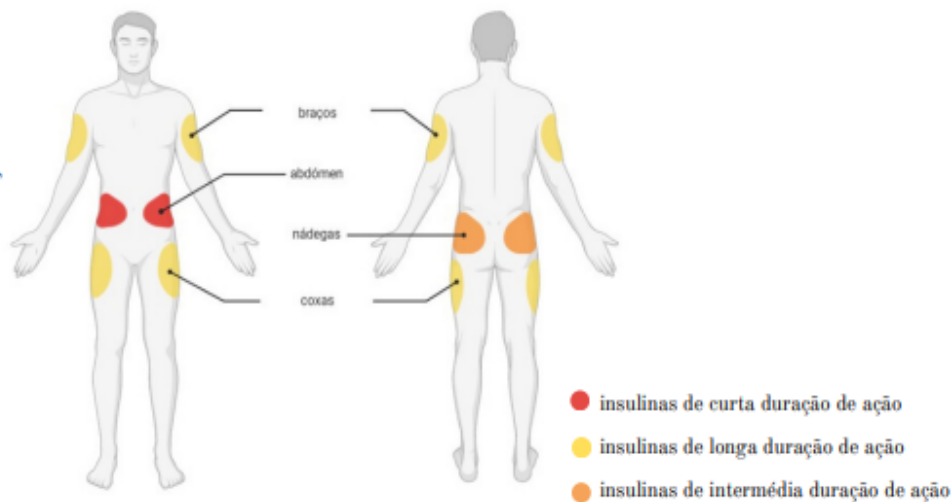
evitar o gotejamento ou refluxo

administração da dose completa

- ✓ retirar a agulha pelo mesmo ângulo em que foi inserida e rejeitá-la

⚠ transmissão não é recomendada de modo a evitar o seu bloqueio, transmissão de infeções e contaminações

LOCAIS PARA ADMINISTRAÇÃO DE INSULINA



Importante a rotação dos locais de injeção através de um esquema rotativo de modo espaçar 1 a 2 cm entre cada administração → evitar complicações como lipodistrofias

Anexo II. Site auxiliar para um correto aconselhamento aquando de um pedido de utilização de contraceção de emergência.



O QUE É?

É um método universal a qualquer mulher em idade fértil e é utilizado na tentativa de evitar a ocorrência de gravidez após relação sexual, na qual não foram utilizados métodos contraceptivos, quando houve falha no método utilizado ou ainda em situações de crime contra a autodeterminação sexual em mulheres não utilizadoras de contraceptivos.

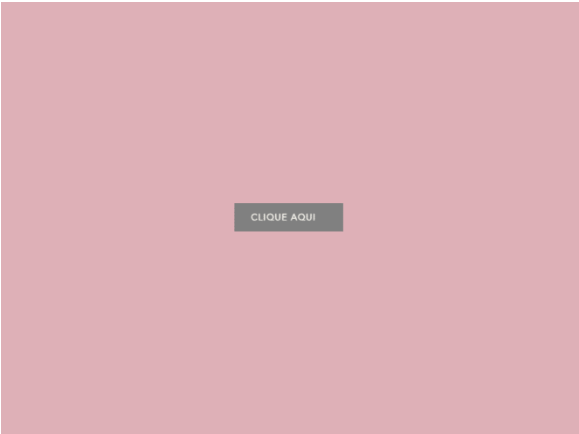
Em Portugal, existem dois métodos disponíveis em farmácia comunitária em formulação sólida

LEVONORGESTREL

ACETATO DE ULIPRISTAL

- ❖ não são 100% eficazes e os seus efeitos encontram-se dependentes da fase do ciclo menstrual em que a mulher se encontra e da precocidade da toma após relação sexual
- ❖ não protegem contra doenças sexualmente transmissíveis nem dispensam a utilização de outros métodos contraceptivos regulares, como a pílula ou preservativo
- ❖ o **DIU de cobre** também é um método contraceptivo de emergência mas apenas se encontra disponível numa unidade de saúde assistencial





LEVONORGESTREL

ADMINISTRAÇÃO



2 comprimidos em toma única, contendo cada um deles, 0,750 mg de substância ativa

EFICÁCIA

- ↑ se a toma ocorrer até **72h** após a relação sexual (se vomitar nas 2-3h seguintes deverá repetir a toma)
- ↓ se de forma concomitante forem administrados fármacos indutores do citocromo P450 (por exemplo, certos anticonvulsivantes como o fenobarbital e antimicrobianos como a rifampicina)
- ⊘ não se encontra recomendada a sua utilização se, outro método contraceptivo (ou o mesmo) já tiver sido utilizado durante o mesmo ciclo menstrual

MECANISMO DE AÇÃO

inibe temporariamente a ovulação (em média por 5 dias) podendo produzir alterações no endométrio

↓

compromete a implantação do ovo + modifica as características do muco cervical

barreira à migração dos espermatozoides

EFEITOS ADVERSOS

(raros, ligeiros e transitórios que por norma não necessitam de terapêutica adicional)

náuseas

vómitos

cefaleias

tonturas

tensão mamária

dores pélvicas

PRECAUÇÕES

mulheres com hipersensibilidade ao fármaco ou a algum dos seus constituintes, bem como aquelas com alterações marcadas da função hepática, historial de gravidez ectópica, doenças do foro ginecológico, neoplasias e doenças de coagulação

↓

não devem ser consideradas como potenciais candidatas à toma



se até ao 5º dia da data prevista não surgir fluxo menstrual ou se, por outro lado, estiver alterado (dor, aspeto e quantidade) deverá ser realizado um teste de gravidez

ACETATO DE ULIPRISTAL

ADMINISTRAÇÃO



1 comprimido em toma única contendo 30 mg de substância ativa

EFICÁCIA

- ↑ se toma ocorrer até 120h após a relação sexual (se vomitar nas 2-3h seguintes deverá repetir a toma)
- ↓ se de forma concomitante forem administrados fármacos indutores do citocromo P450
- ⊘ não se encontra recomendada a sua utilização se, outro método contraceutivo (ou o mesmo) já tiver sido utilizado durante o mesmo ciclo menstrual

MECANISMO DE AÇÃO



através da supressão do aumento da hormona luteinizante (LH) é capaz de impedir temporariamente a ovulação, em média por 5 dias

PRECAUÇÕES

- ▶ em mulheres com problemas hereditários raros de intolerância à lactose, deficiência total da enzima lactase e mal absorção da glucose-galactose, pois contém lactose
 - ▶ em mulheres com quadros de asma não controlada
 - ▶ com a utilização em simultâneo de medicamentos que contenham progestagénios (por exemplo, contraceptivos hormonais / emergência)
- o acetato de ulipristal liga-se aos recetores da progesterona com elevada afinidade

EFEITOS ADVERSOS

náuseas

dores musculares

cefaleias

tonturas

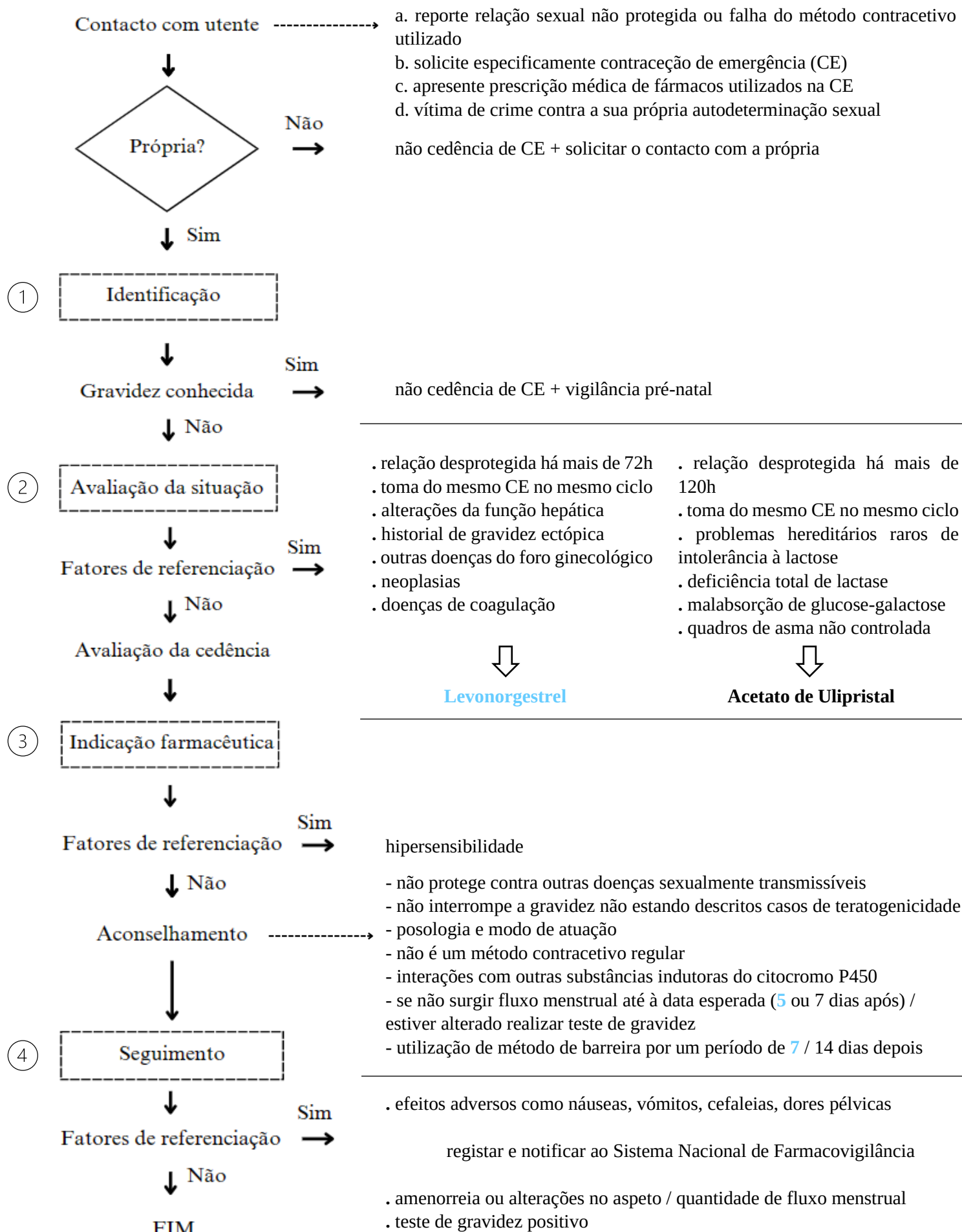
tensão mamária

cansaço

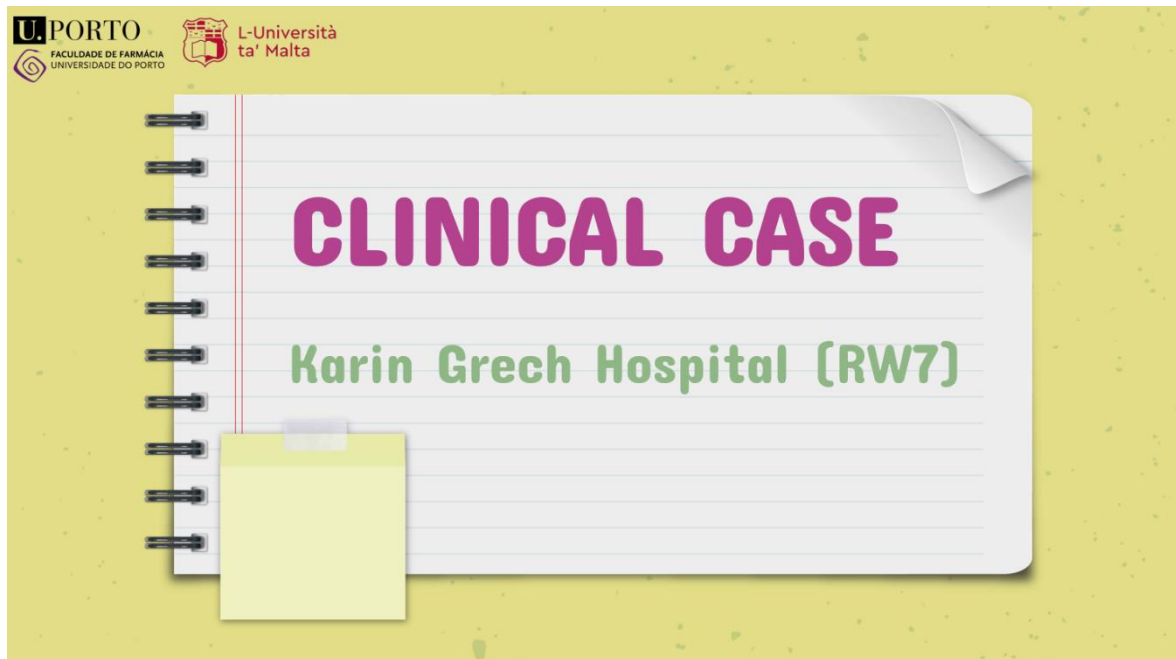


- ❖ se até ao 7º dia da data prevista não surgir fluxo menstrual ou se, por outro lado, estiver alterado (dor, aspeto e quantidade) deverá ser realizado um teste de gravidez
- ❖ em casos de mulheres que estejam a amamentar, suspender por um período de 7 dias

Anexo III. Fluxograma de auxílio no momento de aconselhamento aquando de um pedido de utilização de contraceção de emergência.



Anexo IV. Apresentação de um caso clínico com foco na dualidade anticoagulante versus antiplaquetário.



01



Evelyn Richardson is an 81 year old woman patient who was admitted to Karin Grech Hospital on the 27th October 2022 after an unwitnessed mechanical fall that leads to a head injury.

PAST MEDICAL HISTORY

PROBLEM DESCRIPTION	MEDICATION	DOSE AND REGIMEN
Parkinson disease	Enoxaparin	40 mg OD subcut
Postural hypotension	Paracetamol	1 g QDS / PRN
Hypertension	Omeprazol	20 mg OD
Small vascular disease	Movicol	1 stachet TDS
Dementia	Donepezil	10 mg Nocte
	Alfacalcidol	0.25 mcg OD
	Co – careldopa	110 mg QDS PO
	Aspirin	75 mg OD

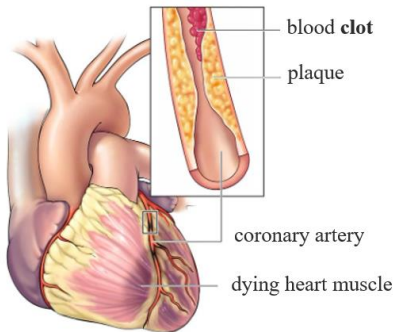
an antiplatelet used for small vessel disease

06/03

clinical tests showed an increase in **troponin**

a protein released into the bloodstream when a heart muscle damage occur

In order to achieve a conclusive diagnosis, an electrocardiogram was performed, and it revealed the occurrence of an **NSTEMI** (non-ST-elevation myocardial infarction)



It is an event that happens when part of the heart does not receive enough oxygen, without causing significant changes in the electrical activity of the heart. This occlusion, which leads to partial necrosis of myocytes, can have different etiologies, although its main cause is based on the rupture of the coronary plaque with consequent formation of a **thrombus**

According to recent guidelines

Enoxaparin 90 mg twice a day for 5 days

+

Aspirin 75 mg daily

+

Clopidogrel 75 mg daily

DAPT

a P2Y12 inhibitor (although is not the drug of first choice of this therapeutic class, prasugrel is not currently available)

BLOOD CLOT FORMATION

Primary hemostasis

formation of a weak platelet plug

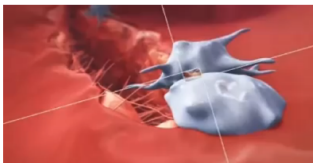
Secondary hemostasis

stabilizing the weak platelet plug into a clot by the fibrin network

PRIMARY HEMOSTASIS

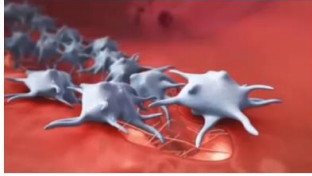


Initially, the formation of a weak platelet plug is verified through different stages. The damaged endothelium begins by exposing different components, such as subendothelial collagen and von Willebrand factor (vWF) to which platelets bind through the G protein receptor (Gp) changing their conformation



In the next step, platelets release their cytoplasmic granules through the interaction with thrombin, such as ADP. This molecule, when binding to the P2Y₁₂ receptor present on the platelet membrane, induces the expression of the Gp IIb / IIIa complex necessary for the aggregation of platelets to the endothelium, through the vWF factor. In addition, ADP stimulates the recruitment of a greater number of platelets to the site, and these become capable of synthesizing the thromboxane A₂ necessary for aggregation between them

SECONDARY HEMOSTASIS



Tissue factor (TF) binds to factor VII (FVII) which becomes factor VIIa (FVIIa). Then, this two molecules forms a complex (TF-FVIIa) that will activate factor X in **Xa**



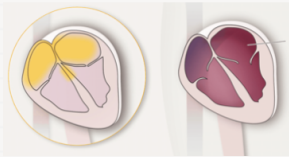
factor XII contact with the exposed subendothelial collagen and is transformed into FXIIa capable of converting FXI into FXIa and this, also capable of activating FIX into FIXa. This last factor, when combined with activated factor VIII (FVIIIa), activates factor X into **Xa**

SECONDARY HEMOSTASIS



Starts with factor Xa which combines with factor Va forming a complex capable of converting prothrombin into thrombin. This molecule, activate a greater number of platelets and it's also able to form fibrin that will be able to construct the mesh responsible for stabilizing the thrombus

ASPIRIN	ENOXAPARIN	CLOPIDOGREL
inhibits the cyclooxygenase enzyme responsible for converting arachidonic acid into prostaglandins, prostacyclins and thromboxane A2 that would promote platelet aggregation <pre> graph TD AA[Arachidonic Acid] --> TxA2[Thromboxane A2] TxA2 --> PA[Platelet aggregation] A[aspirin] -- AA </pre>	binds to antithrombin III forming a complex that irreversibly inactivates factor Xa + binds to factor IIa (thrombin) that is directly inhibited and making it unable to convert fibrinogen into fibrin	inhibits the P2Y12 receptor present on the platelet membrane preventing the binding of ADP to it. In this way it is possible to inhibit the expression of the Gp IIb / IIIa complex on the surface of the membrane necessary for platelet adhesion to the endothelium

19/03 COVID-19 may have led to the development of a new cardiac complication and, although the mechanisms are not very clear, some evidence studies points to the activation of the NLRP3 inflammasome, cytokine storm, endothelial dysfunction, platelet activation, fibrin deposition	AF it's a common disturbance of heart rhythm caused by the degeneration of electrical impulses in the upper heart chambers (auricles) with an unpredictable conduction through the atrioventricular node of disordered impulses to the lower heart chambers (ventricles)  According to the American Heart Association it's a paroxysmal atrial fibrillation, an event of an intermittent nature that ended spontaneously or within 7 days of treatment
21/03 Atrial Fibrillation	

This clinical situation led to the elaboration of the following therapeutic plan

200 mg of amiodarone TDS for 1 week

+

200 mg of rivaroxaban daily

200 mg of amiodarone BD for 1 week

200 mg of amiodarone daily (3-6 months)

ANTIARRHYTHMIC

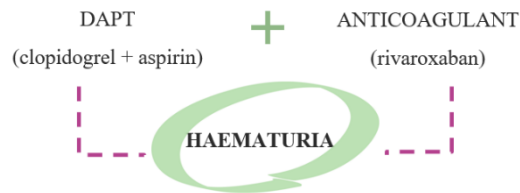
due to its pharmacokinetic complexity, it needed to undergo a reduction in the frequency of administration, starting with a higher loading dose in order to reach the maintenance dose more quickly

Antiarrhythmic drug increases the risk of thromboembolic events, assessed by CHA₂DS₂-VASc score

CHA ₂ DS ₂ -VASc score—sum of	Points
Congestive heart failure	1
Hypertension	1
Age ≥75 years	2
Diabetes mellitus	1
History of Stroke/transient ischemic attack	2
Vascular disease	1
Age >65 but <75 years	1
Sex category—female	1

as we can see the risk is high, so it was necessary to introduce an anticoagulant

23/03

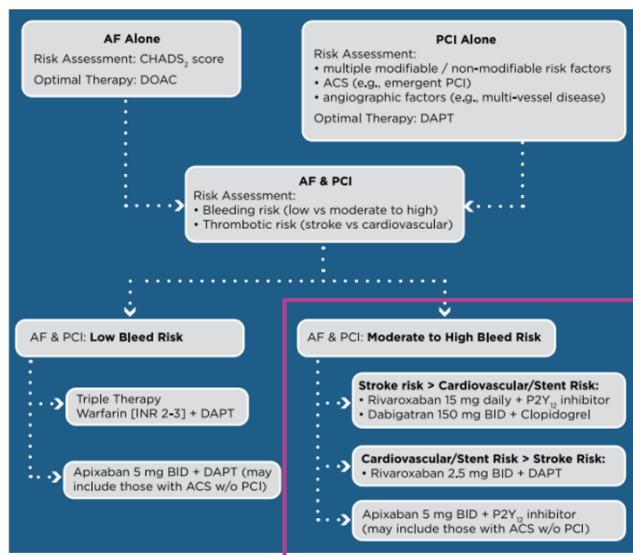


In order to make a clinical decision, the risk of bleeding was calculated using the **HAS-BLED score**

Risk factors and definitions		Points awarded
H	Uncontrolled hypertension SBP >160 mmHg	1
A	Abnormal renal and/or hepatic function Dialysis, transplant, serum creatinine >200 µmol/L, cirrhosis, bilirubin > × 2 upper limit of normal, AST/ALT/ALP >3 × upper limit of normal	1 point for each
S	Stroke Previous ischaemic or haemorrhagic stroke	1
B	Bleeding history or predisposition Previous major haemorrhage or anaemia or severe thrombocytopenia	1
L	Labile INR^b TTR <60% in patient receiving VKA	1
E	Elderly Aged >65 years or extreme frailty	1
D	Drugs or excessive alcohol drinking Concomitant use of antiplatelet or NSAID; and/or excessive ^c alcohol per week	1 point for each
Maximum score		9

Through this table we immediately see that the patient has a **moderate to high risk of bleeding**

PRACTICE TOOL



In this specific case, how the stroke risk is higher than the cardiovascular/stent risk we have two options:

- ✓ 15 mg rivaroxaban daily + clopidogrel
- ✓ 150 mg dabigatran BD + clopidogrel

it's not currently available (as well as apixaban, which has shown a lower risk of bleeding) the medical team opted for the first option

25/03

BRADYCARDIA

Amiodarone

Donepezil
(for episodes of dementia)

✓ for this reason, both were withdrawn from therapy

5/05

In addition to the presence of blood in the urine, the patient began to bleed directly from vagina

the medical team decided to withdraw clopidogrel and then rivaroxaban

**Until this date, this were the information that I
obtained and I hope that she will be able to recover soon**

BIBLIOGRAPHY

1. Cleveland Clinic (17 de Março de 2022), Troponin Test, consultado a 27 de maio, disponível em <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/22770-troponin-test>
2. BMJ Best Practice (18 de Agosto de 2023), Non-ST-elevation myocardial infarction, consultado a 27 de maio, disponível em <https://bestpractice.bmj.com/topics/en-gb/3000113#:~:text=Non-ST-elevation%20myocardial%20infarction%20%28NSTEMI%29%20is%20part%20of%20the,or%20infarction%20as%20demonstrated%20by%20elevation%20in%20troponin>
3. Cleveland Clinic (28 de Dezembro de 2021), NSTEMI: Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Heart Attack), consultado a x(dia), disponível em <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/22233-nstemi-heart-attack>.
4. Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliquet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., ... ESC Scientific Document Group (2021), 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, European Heart Journal, Vol 42, No 14, 1289–1367, doi: [10.1093/eurheartj/ehaa575](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa575).
5. Garmo, C., Bajwa T. & Burns, B. (2023), Physiology, Clotting Mechanism, In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507795/>.

BIBLIOGRAPHY

6. Thrombosis Adviser (2014, 17 dezembro), Platelet Activation and Factors for Clot Formation [Vídeo], Youtube, <https://www.youtube.com/watch?v=R8JMfbYW2p4>.
7. Thrombosis Adviser (2014, 3 março), Coagulation Cascade Animation – Physiology of Hemostasis [Vídeo], YouTube https://www.youtube.com/watch?v=cy3a_OOa2M.
8. Angiolillo, D. J., Prats, J., Deliargyris, E. N., Schneider, D. J., Scheiman, J., Kimmelstiel, C., Steg, P. G., Alberts, M., Rosengart, T., Mehran, R., & Bhatt, D. L. (2022), Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of a Novel Phospholipid Aspirin Formulation, Clinical Pharmacokinetics, Vol 61, No 4, 465-479, doi: [0.1007/s40262-021-01090-2](https://doi.org/10.1007/s40262-021-01090-2).
9. Jupalli, A., Iqbal, A. M., (Content last reviewed September 2022), Enoxaparin, In: StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539865/>.
10. Clopidogrel Aba 75 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento (aprovado em 11-03-2022 pelo INFARMED). Sintra, Lisboa.
11. Effective Health Care Program, Agency for Healthcare Research and Quality (Content last reviewed December 2019), Research Protocol: Antiplatelet and Anticoagulant Treatments for Unstable Angina/Non-ST Elevation Myocardial Infarction, Rockville, MD.

BIBLIOGRAPHY

12. Kanuri, S. H., Sirkay, P. J., Ulucay, A. S. (2023), COVID-19 HEART unveiling as atrial fibrillation: pathophysiology, management and future directions for research, The Egyptian Heart Journal, Vol 75, No 1, doi: 10.1186/s43044-023-00359-0.
13. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division for Heart Disease and Stroke Prevention (Content last reviewed October 2022), Atrial Fibrillation, consultado a 2 de junho, disponível em https://www.cdc.gov/heartdisease/atrial_fibrillation.htm.
14. National Center of Biotechnology Information (Content last reviewed June 2023), Paroxysmal Atrial Fibrillation, consultado a 2 de junho, disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535439/>.
15. Butler, N. & Jones, M. (Content last reviewed June 2021), Treatment Guideline for Amiodarone Loading Dose Regimen, Gloucestershire Hospitals, NHS Foundation Trust, disponível em <https://www.gloshospitals.nhs.uk/gps/treatment-guidelines/amiodarone-loading-dose-regimen/>.
16. Goldschlager N., Epstein A. E., Naccarelli G., Olshansky B., Singh B., for the Practice Guidelines Subcommittee, North American Society of Pacing and Electrophysiology (2000), Practical Guidelines for Clinicians Who Treat Patients With Amiodarone, International Archives of Internal Medicine, Vol 160, No 12, 1741–1748. doi:10.1001/archinte.160.12.1741.
17. Schmode A., Ackman M., Bungard T. J. (2019), Antiplatelet, anticoagulant or both? A tool for pharmacists, Canadian Pharmacists Journal / Revue des Pharmaciens du Canada, Vol 152, No 5, 291-300, doi: 10.1177/1715163519866232.

BIBLIOGRAPHY

18. Hindricks, G., Potpara, T., Dagres, N., Arbelo, E., Bax, J. J., Blomström-Lundqvist, C., Boriani, G., Castella, M., Dan, G. A., Dilaveris, P. E., Fauchier, L., Filippatos, G., Kalman, J. M., La Meir, M., Lane, D. A., Lebeau, J. P., Lettino, M., Lip, G. Y. H., Pinto, F. J., Thomas, G. N., ... ESC Scientific Document Group (2021), 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC, European Heart Journal, Vol 42, No 5, 373–498, doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
19. Aricept 10mg comprimidos orodispersíveis: resumo das características do medicamento (aprovado em 15-01-2013 pelo INFARMED). Porto Salvo, Oeiras, Lisboa.

Anexo V. Perfil de um paciente que teve a oportunidade de analisar numa das visitas à rehab ward 10.

CLINICAL ROTATION KGH
PHARMACY PATIENT PROFILE

PATIENT DETAILS

Surname	<u>13</u>	Name	<u>12</u>	ID No	<u> </u>
Age	<u>88</u>	Ward	<u>10</u>	Consultant	
Catheter		Swallowing difficulties/Enteral tube			

PATIENT STAY

Admission Date	<u>16/05/23</u>	Referred from		Discharge date	
Reason for referral	1 <u>11oz stomach pain + Reg + Snip pressure</u>				
	2				
	3				
	4				

PAST MEDICAL HISTORY

Approx. Date	Problem Description	Medication	Dose and Regimen
	✓ Gout	Asp. 3.0m ✓	75mg, 10.00
	✓ Hypertension	Atorvastatin ✓	80mg, PO qd
	✓ (L) (Kidney disease)	Folic Acid	5mg, 10.00
	✓ AF	Amiodipine ✓	5mg, "
	✓ VENT (Detab)	X-tam 123 ✓	600 units, "
	✓ OA	Aspirin 100 ✓	100mg, 10.00
	✓ Gout	Herbain ✓	2mg, 10.00
	✓ Gout	Amprolium ✓	30mg, 10.00
		Latoprost ✓	1 drop, 10.00
	Amprolium sodium	Doxycycline ✓	1 drop, 10.00
	500mg, 10.00	Am. Aspartate ✓	1.5mg, 10.00
		X P. 4300 ✓	1 tab, 10.00
		Doxycycline ✓	1g, q.i.s / 10.00
		Aspirin 100 ✓	500mg, 10.00
		Amprolium ✓	30mg, q.i.s

INVESTIGATIONS

Test	17/5	20/5	23/5	31/6	Date
Weight (kg)					
Height (m)					
Urea (1.7-8.3mmol/L)	8.0	↑ 9.9	↑ 9.5		
Cr (45-84F/59-104M μmol/L)	↑ 135	↑ 130	↑ 128		
Cr Cl (60-120ml/min)					
eGFR (>60ml/min/1.73m ²)	↓ 56	↓ 68	↓ 69		
Na (135-145mmol/L)	142	140	144		
K (3.5-5.1mmol/L)	4.65	4.08	4.45		
Ca (2.15-2.55mmol/L)	2.25	2.26	2.27		
Corr Ca* (2.05-2.60mmol/L)	2.29	2.28	2.33		
Phos (0.87-1.45mmol/L)	2.25	2.06	2.27		
Mg (0.65-1.05mmol/L)		0.66	↓ 0.59		
HbA1c (4.7-6.4%)	6.20				
Gluc [R] (3.9-9.0mmol/L)	8.30				
Uric acid (142-339F/202-416M μmol/L)	374				
Protein (66-87g/L)	67.5				
Albumin (32-52g/L)	33	36.2	39.2		
Bilirubin (0-21μmol/L)	8.8	5.8	6.9		
ALP (40-104F/40-129M U/L)	↑ 394	↑ 377	↑ 301 → 316		
GGT (5-36F/8-61M U/L)	↑ 185	↑ 79	50 → 37		
ALT (5-33F/5-41M U/L)	18	75	77		
Tot Chol (2.0-5.0mmol/L)	2.22				
TGs (0.1-2.26mmol/L)	1.42				
HDL (1.15-1.68F/0.9-1.45M mmol/L)	1.22				
LDL (0.1-3.88mmol/L)	1.63				
Total Chol/HDL (<5.0)	3.08				
WBC (4.3-11.4 x 10 ⁹ /L)	8.89	6.79	5.79		
RBC (3.9-5.4F/4.6-5.9M x 10 ¹² /L)	↓ 4.33	↓ 3.93	↓ 3.90		
Hgb (12-15.5F/14.1-17.2M g/dL)	↓ 9.3	↓ 8.6	↓ 8.3	9.9	
MCV (79-97F/79-93M fL)	↑ 93.5	↑ 93.6	↑ 93.7	99.9	
Platelets (132-349F/146-302M x 10 ⁹ /L)	512	↑ 303	216		
CRP (0-5mg/L)	↑ 28	↑ 18.7	↑ 9.7		
TSH (0.3-3.0μIU/ml)	2.80				
T4 (11-18pmol/L)	15.60				
B12 (156-672pmol/L)	↑ 985	30.2ed 12.223 p [*] iderom 20.11.2023 mefmo			
Folate (12.2-54nmol/L) (12.9)	↑ 56.36	Mega 2500 27.09.18			
Ferritin (10-291F/22-322M ng/ml)	↑ 153		336		
Fe (5.83-34.5μmol/L)			23.8 93		
Transferrin Sat (20-50%)					
NT-proBNP (5-125pg/ml)	↑ 650		xx 609		
Total 25 [OH] Vitamin D (30-100ng/ml)	↓ 76		xx 55.23		

THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Medication	Ref range	Result	Last Dose	Sampled	Comments
			Date Time	Date Time	

[illegible][illegible]

Anexo VI. «Pharmaceutical Care Issue» utilizado como um auxílio da prática clínica no Karin Grech Hospital.

● ● ● Need for additional drug

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	need for warfarin - AF	5/3	discussed with clinician – ward round	12/3	5/3 to reconsider monitoring problematic after discharge – not to be started

● ● ● Unclear/unconfirmed indication

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	unclear indication – omeprazole; no relevant PMH or DH	6/3	discussed with clinician	6/3	no indication – omeprazole stopped

● ● ● Unnecessary treatment

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	unnecessary treatment – nitrates for CAD; hypotension	5/3	discussed with clinician	5/3	nitrate stopped, sl GTN prescribed

● ● ● Non-adherence to protocol

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	non-adherence to protocol – clopidogrel for CVA	6/3	clinical notes reviewed – aspirin not advisable i/o PUD	6/3	clopidogrel to be purchased by patient

● ● ● Improper drug selection

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	improper drug selection – amlodipine for HT; consider perindopril i/o concurrent HF	5/3	discussed with clinician	5/3	amlodipine changed to perindopril

● ● ● Dosage too low

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	dose too low – simvastatin 10mg, post CVA, CAD; eGFR ok	9/3	intervention not made – poor health status	20/3	pt deceased

● ● ● Incorrect regimen

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	incorrect regimen – perindopril bd	4/3	discussed with clinician	4/3	administration frequency decreased to daily

● ● ● Dosage too high

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	dose too high – ciprofloxacin eGFR 20ml/min; bd to tdy	4/3	discussed with clinician	4/3	administration frequency decreased

● ● ● Risk for ADR

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	risk for ADR – carvedilol; asthma	5/3	discussed with clinician	5/3	carvedilol stopped

● ● ● Risk for interaction

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	risk for interaction – amiodarone and simvastatin; to consider ↓ simvastatin dose to 20mg	6/3	discussed with clinician	6/3	dose of simvastatin decreased

● ● ● Monitoring need

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	monitoring need – amiodarone; LFTs, TFTs x 6months	6/3	checked iSoft – not taken in last 6 months – clinician informed	9/3	LFTs, TFTs taken - normal

● ● ● Counselling need

e.g. steroid withdrawal, inhaler technique, newly started bisphosphonates, instructions for swallowing difficulties/enteral tubes

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	counselling need – enteral tube	6/4	discharge schedule prepared and explained to carer	6/4	carer understanding verified

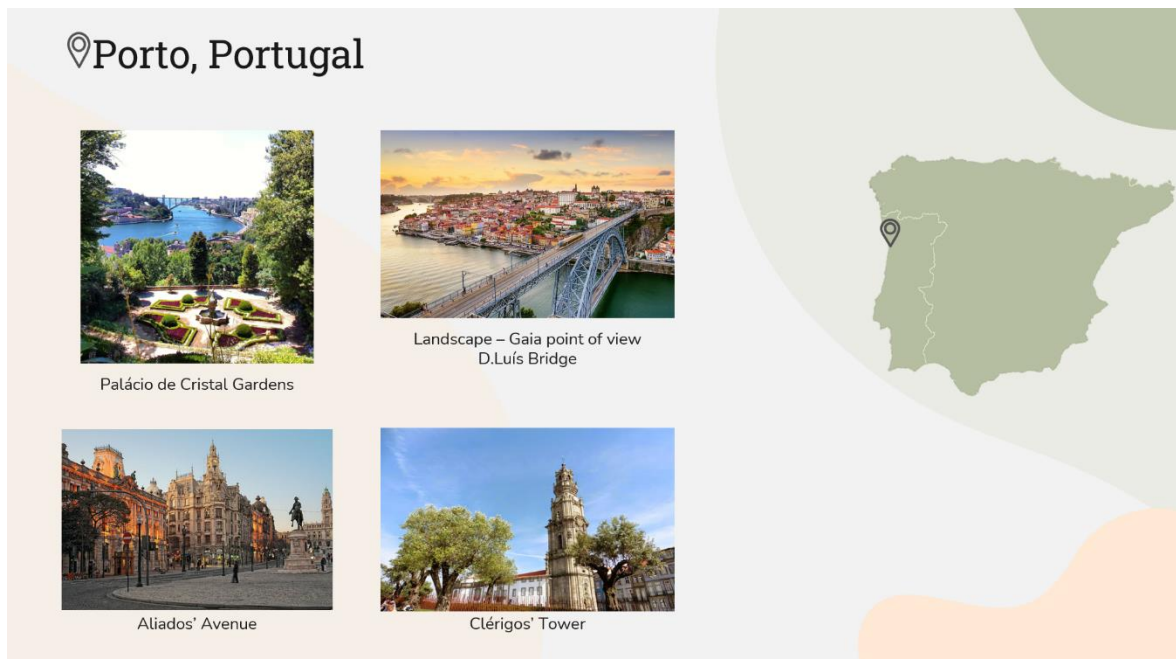
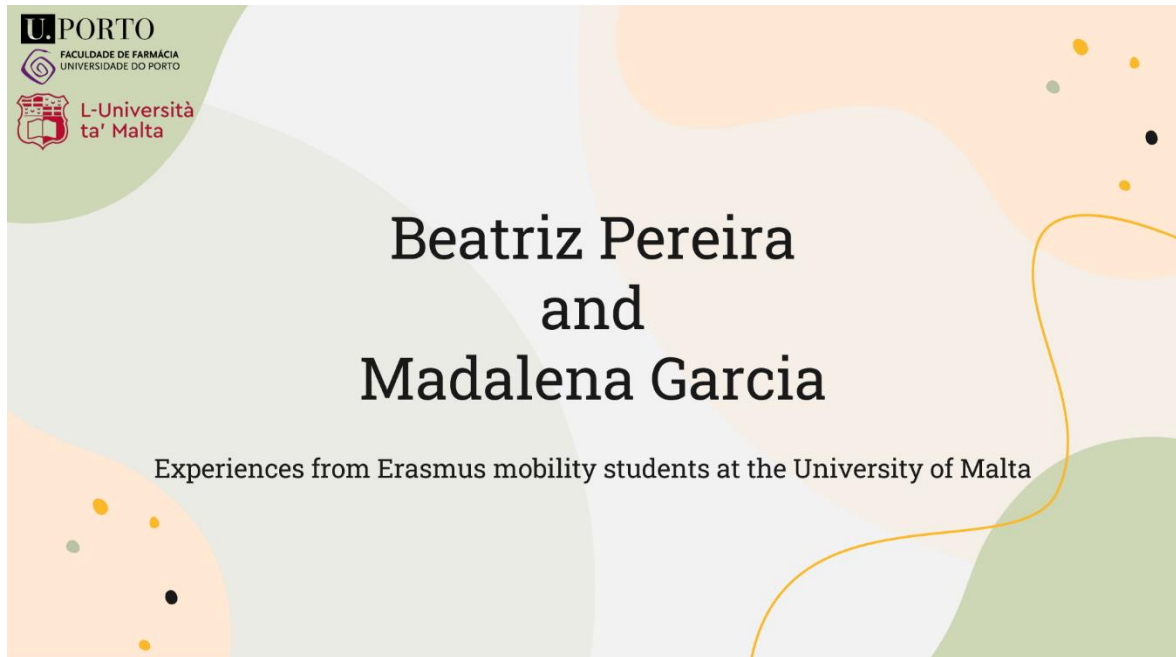
● ● ● Seamless care need

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	seamless care - phenytoin level to be remeasured 1 wk post discharge	6/4	informed doctor re need for follow up at MCP to take levels	6/4	follow up appt and need for levels noted on discharge letter

● ● ● Non-adherence to treatment

Date	Care Issue	Date	Action	Date	Outcome
4/3	inappropriate adherence - bumetanide not taken for 10 days; HF exacerbation	6/4	patient counselled re indication for each medication	6/4	patient understanding verified

Anexo VII. Breve apresentação pessoal realçando as principais atividades realizadas durante o estágio no Karin Grech Hospital.



📍 Faculty of Pharmacy, University of Porto



Faculty of Pharmacy, University of Porto



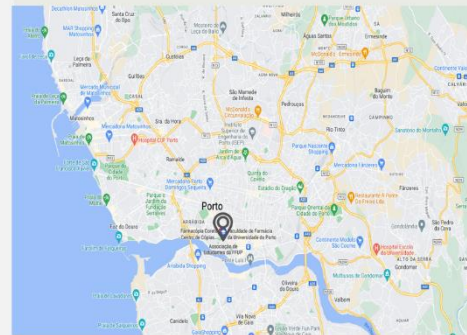
Faculty of Pharmacy, University of Porto



Students' Parade



Music Groups



Faculty of Pharmacy, University of Porto

9 semesters of lectures
and practical classes

01

02

1 semester of internship

- ✓ Only community pharmacy
- or
- ✓ Community and hospital pharmacy

Internship report
presentation

03

📍Karin Grech Hospital, Malta



Focus = Rehabilitation



📍Karin Grech Hospital, Malta

- ✓ Go on Ward Rounds with a pharmacist, the doctors and the nurses
- ✓ Fill in the "Pharmacy Patient Profile"
- ✓ Follow-up of some clinical cases of the hospital's patients
- ✓ Treatment adjustments according to the evolution of the patient



CLINICAL ROTATION KGH
PHARMACY PATIENT PROFILE

PATIENT DETAILS

NAME

DOB

SSN

DATE

TIME

LOCATION

PHYSICIAN

PHARMACY

PHARMACY

PATIENT STORY

ADMISSION DATE

ADMISSION TIME

ADMISSION LOCATION

REASON FOR ADMISSION

PHYSICIAN

PHARMACY

PAST MEDICAL HISTORY

ALLERGIES

PHYSICIAN

PHARMACY

PHYSICIAN

PHARMACY

PHARMACY

PHARMACOLOGICAL DATA SHEET

DATE

TIME

LOCATION

PHYSICIAN

PHARMACY

PHARMACY

CLINICAL ROTATION KGH
PHARMACY PATIENT PROFILE

PATIENT DETAILS

NAME

DOB

SSN

DATE

TIME

LOCATION

PHYSICIAN

PHARMACY

PHARMACY

PATIENT STORY

ADMISSION DATE

ADMISSION TIME

ADMISSION LOCATION

REASON FOR ADMISSION

PHYSICIAN

PHARMACY

PAST MEDICAL HISTORY

ALLERGIES

PHYSICIAN

PHARMACY

PHYSICIAN

PHARMACY

PHARMACY

PHARMACOLOGICAL DATA SHEET

DATE

TIME

LOCATION

PHYSICIAN

PHARMACY

PHARMACY

Anexo VIII. Certificados obtidos após conclusão dos respetivos cursos «Curso de Intervenção do Farmacêutico na Pessoa com Asma e Rinite Alérgica» e «Curso de Intervenção do Farmacêutico na Pessoa com Gota» realizado através da Ordem dos Farmacêuticos.

Formação
Contínua

DECLARAÇÃO DE **PARTICIPAÇÃO**

Declara-se que **Madalena Raquel Fernandes Garcia**, natural de **Portugal** com o documento de identificação N.º **147756227ZW4** válido até **2026-03-17** participou no curso,

Curso de Intervenção do farmacêutico na Pessoa com Asma e Rinite Alérgica

com a duração de **4 horas**, organizado pela **Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos**, que decorreu **10 a 30 setembro 2023**.

12 de setembro 2023



Secção Regional do Sul
e Regiões Autónomas

Declaração nº 319/2023

Formação
Contínua

CERTIFICADO DA **FORMAÇÃO**

Declara-se que **Madalena Raquel Fernandes Garcia**, natural de **Portugal** com o documento de identificação N.º **147756227ZW4** válido até **2026-03-17** concluiu com aproveitamento o curso de formação e-learning,

Curso de Intervenção do Farmacêutico na Pessoa com Gota

com a duração de **2 horas**, organizado pela **Secção Regional do Sul e Regiões Autónomas da Ordem dos Farmacêuticos**, que decorreu **10 setembro a 01 outubro 2023**, tendo obtido **0,45 Créditos de Desenvolvimento Profissional**.

16 de setembro 2023



Secção Regional do Sul
e Regiões Autónomas



Luís Lourenço
Presidente da Direção da Secção
Regional do Sul e Regiões Autónomas
da Ordem dos Farmacêuticos

Conteúdo Programático no verso do certificado

Certificado nº 1056/2023



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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