



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

REALIZADO NO ÂMBITO DO MESTRADO INTEGRADO
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Inês Sousa Santos

M

2022-2023

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

Relatório de Estágio Curricular

Inês Sousa Santos

Farmácia Borges da Ponte

fevereiro de 2023 a julho de 2023

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

Orientador: Professora Doutora Irene Jesus

Monitor Farmácia Comunitária: Dr. Bernardo Segurado

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, dia 20 de outubro de 2023

Inês Sousa Santos

Resumo

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas chega ao seu ponto culminante com a realização do Estágio Curricular, onde os conhecimentos teóricos e práticos adquiridos, ao longo de cinco anos de estudo, são aplicados na prática da profissão farmacêutica. Neste relatório, desenvolvido no âmbito desta unidade curricular e que se encontra dividido em duas partes, compartilho a minha experiência, bem como as atividades e temas desenvolvidos no decorrer dos seis meses de estágio, o qual foi realizado na Farmácia Borges da Ponte, sob a orientação do farmacêutico, Dr. Bernardo Segurado.

Na primeira parte deste relatório, está incluída uma breve contextualização do local onde decorreu o estágio, que devido à sua localização, está influenciado pela presença de graves problemas socioeconómicos. Bem como das tarefas desempenhadas no decorrer do mesmo e que são subjacentes à profissão farmacêutica e ainda das atividades por mim desenvolvidas durante o estágio, as quais incidiram num âmbito mais formativo e educacional, tanto para a equipa da farmácia quanto para os utentes que procuram os serviços proporcionados pela farmácia. Em relação à equipa foi feita uma formação interna sobre os diferentes tipos de insulina, quanto aos seus perfis de ação e a distinção entre insulinas e agonistas dos recetores GLP-1. Quanto aos doentes, foram desenvolvidas duas atividades distintas, uma atividade de sensibilização para a utilização do VALORMED, para a consequente correta eliminação dos medicamentos não usados ou fora de prazo, num objetivo de reduzir os erros de medicação que deste facto podem advir e contribuir para a não persistência de compostos ativos no ambiente. A outra atividade desenvolvida, recaiu sobre a importância da amamentação, com o objetivo de incentivar essa prática.

A segunda parte do relatório diz respeito aos temas de desenvolvimento, relevantes para a presente farmácia e que refletem um estudo mais aprofundado. A escolha do primeiro tema foi baseada no questionamento de quais as alternativas terapêuticas que estariam disponíveis após a descontinuação do psicotrópico Jurnista® para utentes que estavam sob tratamento com o mesmo. Ao que se conclui, que de entre as alternativas terapêuticas disponíveis estão outros opióides fortes, como a morfina, oxicodona, tapentadol, por via oral e o fentanilo e buprenorfina por via transdérmica. O segundo tema, abordou o paradigma da leptina no tratamento da obesidade, doença esta, de incidência preocupante e que necessita de mais alternativas terapêuticas eficazes e seguras. Pensava-se que a leptina, por diminuir a ingestão alimentar e aumentar o gasto energético, seria uma dessas, mas a mesma só se mostrou útil em indivíduos obesos com deficiência congénita em leptina. Na maioria dos obesos “comuns”, os níveis de leptina são altos, havendo uma resistência à mesma, sendo inviável a administração exógena da mesma. De modo que, em relação a esse segundo tema, conclui-se que o caminho para o tratamento antiobesidade, não está no uso da própria leptina, mas pode estar no uso de moléculas, que através de diferentes alvos moleculares, aumentem a sensibilidade à mesma.

Agradecimentos

Durante esta jornada de cinco anos, em busca da formação em ciências farmacêuticas, a qual foi marcada por muita dedicação e sacrifícios, tive o privilégio de me cruzar com várias pessoas e instituições que, desde logo, tenho a agradecer pelo contributo enriquecedor tanto a nível pessoal, como profissional.

Primeiro, agradecer à minha mãe, um exemplo de luta e dedicação, que sempre me deu apoio para seguir aquilo que pretendia para o meu futuro e com muito sacrifício tornou possível chegar onde estou. Para além da força e do ânimo que me deu, nos momentos em que duvidei ser capaz de conseguir.

A toda a minha família, que me acompanhou ao longo destes anos e sempre mostrou um apoio imprescindível neste percurso.

Agradecer também a todas as minhas amigas, entre as quais a Ana Sofia, a Catarina, a Márcia, entre outras, por estarem sempre lá para mim, durante este longo percurso, mesmo que fisicamente distantes, sempre com as palavras de incentivo para persistir e superar os obstáculos.

Não poderia deixar de agradecer a toda a equipa da Farmácia Borges da Ponte, por me integrarem de maneira tão gentil na sua equipa, fazendo-me sentir parte da família, pelos ensinamentos que me transmitiram e por me incentivarem a ser uma melhor profissional. Sem dúvida destacar, o meu monitor de estágio, o Dr. Bernardo Segurado pelo acompanhamento durante todo o período de estágio, pelo incentivo e apoio às minhas ideias durante o mesmo.

Não obstante, agradecer à farmacêutica Dra. Margarida Crispim Ribeiro, por estar sempre disponível para me esclarecer dúvidas e contribuir para a minha evolução enquanto profissional e por todo o carinho e preocupação que demonstrou ao longo e pós período de estágio.

A nível institucional quero agradecer, ao corpo docente da Universidade dos Açores – Campus de Angra do Heroísmo e à Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto, por contribuírem para a minha formação profissional. Não poderia deixar de mencionar aqui pessoas, que me acolheram, nas respetivas localidades de tais instituições, e que sem elas o meu caminho não seria o mesmo, nomeadamente, à Sra. Graça, de Angra do Heroísmo, que me abriu as portas de sua casa, durante dois anos e à D. Teresa no Porto, que fizeram mais do que alguma vez poderei retribuir e que conseguiram de alguma forma atenuar as saudades de casa.

Agradeço à minha orientadora de estágio, a Prof. Dra. Irene de Jesus, pelo acompanhamento durante o estágio, pela atenção, compreensão e disponibilidade dispensadas, durante o período difícil que estive e ainda estou atravessando.

Expresso o meu sincero agradecimento pelas palavras de conforto, de apoio e de motivação para não me deixar cair e desistir na reta final, à Prof. Dra Susana Casal, que rapidamente se prontificou em arranjar uma solução para me ajudar a superar esta fase menos boa da minha vida.

Um bem-haja a todos!

Índice geral

Parte 1 – Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

Secção A	1
1. Contextualização do estágio curricular	1
2. Cronograma de atividades	2
3. Atividades desenvolvidas.....	3
3.1. Atividade 1 – Formação interna sobre insulinas e agonistas do recetor GLP 1... 3	
3.2. Atividade 2 – Sensibilização para a utilização do VALORMED	7
3.3. Atividade 3 – Importância da amamentação	9

Parte 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 - Quais as alternativas terapêuticas disponíveis após a descontinuação do psicotrópico Jurnista®	11
1.1. Contextualização	11
1.2. Enquadramento teórico e legal	11
1.3. Morfina	15
1.4. Oxicodona	16
1.5. Tapentadol	18
1.6. Fentanil.....	20
1.7. Buprenorfina.....	21
Tema 2 – Paradigma da leptina no tratamento da obesidade	23
2.1. Contextualização	23
2.2. Leptina e a sua sinalização	25
2.3. Leptina no tratamento da obesidade	28
2.4. Prováveis mecanismos de resistência à leptina como potenciais alvos farmacológicos	29
2.4.1. Diminuição da disponibilidade da leptina no cérebro por transporte prejudicado na BHE	30
2.4.2. Sobreativação de sinais inibitórios na sinalização da leptina	31
2.4.3. Hiperleptinemia.....	32
2.4.4. Tráfego de LepR	32
2.4.5. Stress no retículo endoplasmático	33
Conclusão global	35
Bibliografia	36

Índice de Figuras

Figura 1 – Escala analgésica para o tratamento da dor oncológica proposta pela OMS	12
Figura 2 – Doenças associadas à obesidade	23
Figura 3 – Leptina e a sua sensibilização	27
Figura 4 – Potenciais alvos terapêuticos contra a resistência à leptina	29

Índice de Anexos

Anexo I – Apresentação da formação interna sobre insulinas e análogos do recetor GLT-1....	45
Anexo II – Tabela resumo dos diferentes tipos de insulina disponíveis em Portugal	56
Anexo III – Poster de sensibilização para utilização do VALORMED	57
Anexo IV – Panfleto indicativo para uso do VALORMED	58
Anexo V – Exposição da ação de sensibilização do VALORMED	60
Anexo VI – Flyer sobre a importância da amamentação.....	61

Lista de abreviaturas, siglas e acrónimos.

AgRP - Agouti-Related Peptide;
AINE'S - Anti-Inflamatórios Não Esteróides;
BHE - Barreira Hematoencefálica;
DCI - Designação Comum Internacional;
ETAR – Estações de Tratamento de Águas Residuais;
GLP-1 - Glucagon-Like Peptide-1;
IMC - Índice de Massa Corporal;
ISSA – Instituto da Segurança Social dos Açores;
LCR – Líquido Cefalorraquidiano;
LepR – Recetores de Leptina;
LVMNSRM – Locais Venda Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica;
NPH – Neutral Protamine Hagedorn;
NPY- Neuro Péptido Y;
OMS – Organização Mundial de Saúde;
POMC - Pro-Opiomelanocortina;
RE – Retículo Endoplasmático;
SNC - Sistema Nervoso Central;
UGT – Uridina-difosfato-glucoronil transferase;
VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos.

Parte 1. Atividades desenvolvidas no âmbito do estágio curricular

SECÇÃO A – Farmácia Borges da Ponte

1 - Contextualização do estágio curricular

O estágio curricular decorreu na Farmácia Borges da Ponte, de 1 de fevereiro a 28 de julho, sob a orientação do farmacêutico, Dr. Bernardo Segurado, de segunda a sexta-feira, das 9h00 às 17h00, variando a hora de almoço.

A Farmácia Borges da Ponte situa-se na Vila de Rabo de Peixe, a vila mais populosa do concelho da Ribeira Grande, caracterizada por ser uma vila piscatória com o maior porto de pescas dos Açores e por famílias numerosas. Esta Vila enfrenta alguns problemas socioeconómicos tais como: alta taxa de desemprego e grande dependência de programas de apoios sociais. Assim vários utentes usufruem de vários apoios para a aquisição de medicamentos, como o caso da Rede Solidária do Medicamento (ABEM), criado pela Associação Dignidade, colaborando com a Câmara Municipal da Ribeira Grande, do Complemento para Aquisição de Medicamentos para Idosos (COMPAMID) um programa específico do Governo Regional dos Açores. A par destes, o pagamento dos medicamentos, também pode ser assegurado pelo Instituto de Segurança Social dos Açores (ISSA) ou Junta de Freguesia, após avaliação da situação por assistentes sociais, que informam a equipa da farmácia sobre qual o apoio que o utente irá beneficiar.

Para além das questões acima referidas existe nesta Vila muita precariedade a nível de habitação, uma significativa taxa de analfabetismo e toxicodependência. Assim sendo, esta farmácia atende uma vasta população de diferentes faixas etárias, que na sua maioria, à semelhança de outras farmácias são clientes regulares e procuram os serviços, tanto para situações crónicas como agudas. Porém, ultimamente, houve uma maior procura dos serviços oferecidos pela farmácia, por turistas ou visitantes.

A farmácia onde foi realizado o estágio, funciona no seguinte horário: de segunda a sexta-feira, das 9h00 às 20h00, ao sábado das 9h00 às 18h00, aos domingos e feriados das 10h00 às 11h30. Para além da dispensa de medicamentos e produtos de saúde, esta oferece aconselhamento farmacêutico, serviços de medição de pressão arterial, administração de injetáveis, entregas ao domicílio, preparação de medicamentos manipulados e VALORMED (Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos).

A equipa desta farmácia conta com uma diretora técnica, quatro farmacêuticos e quatro técnicos auxiliares de farmácia a tempo integral e uma a part-time, sendo que duas pessoas da equipa, de forma rotativa, com a exceção da diretora técnica e da trabalhadora em part-time, realizam o seu trabalho em outro espaço físico, pertencente à mesma proprietária, a Farmácia Crispim Ribeiro, situada na freguesia do Pico da Pedra.

2 - Cronograma de atividades

Tabela 1: Cronograma mensal do estágio em farmácia comunitária

Atividade	Fevereiro	Março	Abril	Maio	Junho	Julho
Receção e verificação de encomendas						
Armazenamento de produtos farmacêuticos						
Observação de atendimentos						
Atendimentos autónomos						
Preparação de medicamentos manipulados						
Tema I						
Tema II						

A **tabela 1** resume as principais atividades desenvolvidas ao longo do estágio com início no mês de fevereiro. No primeiro dia, após a respetiva apresentação ao monitor e equipa da farmácia, bem como às instalações, à organização e disposição dos produtos na mesma, fui encaminhada para o BackOffice. No primeiro mês permaneci exclusivamente neste local e depois até ao final do estágio, fi-lo em coordenação, com a restante equipa, uma vez que não há ninguém destacado somente para esta função. Neste posto, tive a oportunidade de rececionar e verificar encomendas de diferentes fornecedores, realizar encomendas diárias, efetuar e rececionar transferências de e para a outra farmácia. Participei ainda no circuito inverso do medicamento, na medida em que realizei devoluções de produtos e regularização de notas de crédito, verifiquei e corriji prazos de validade, entre outras atividades que estão incluídas no âmbito do BackOffice. Desde o início, fez parte das minhas atividades o armazenamento de produtos, quer nas estantes e gavetas, quer no armazém, bem como, a sua reposição, segundo o princípio FEFO (“First expired, first out”). Esse último aspeto é importante para minimizar as perdas, por prazos de validade expirados, como também permitiu um melhor conhecimento da localização destes produtos na farmácia e, conseqüentemente, contribuiu para um atendimento autónomo e mais rápido.

No final do primeiro mês de estágio houve a apresentação do módulo de atendimento no Sifarma®, bem como a explicação do procedimento e critérios para a validação de uma receita médica, com ênfase para as receitas manuais, as quais exigem mais cuidado, e ainda, dos sistemas e subsistemas de comparticipação de medicamentos. Para além disso, foram explicados detalhadamente os procedimentos a ter com os atendimentos em que o pagamento é parcial ou totalmente assegurado por entidades que não o utente. Nestes casos, é necessário mais documentação ou procedimentos,

por exemplo, utentes que beneficiam de desconto da Liga Portuguesa contra o Cancro, pagamentos assegurados pelo ISSA, Junta Freguesia, Escola de Rabo de Peixe, entre outros.

Posteriormente, observei atendimentos da equipa e fui realizando também alguns com supervisão até que a meados do mês de março já estava a realizar atendimentos autónomos, tendo sempre o apoio de toda a equipa. Esta atividade ocupou a maioria do tempo de estágio, sendo que para além da dispensa de receitas, tanto eletrónicas como manuais, tendo as últimas sido um grande desafio para mim, devido à maior margem de erro inerente, tentei sempre promover o uso correto e seguro dos medicamentos dispensados e desta forma contribuir para o uso racional do medicamento. Também foi possível indicar e aconselhar medicamentos não sujeitos a receita médica (MNSRM) e produtos de saúde para diferentes situações. Todos os meses, juntamente com a restante equipa da farmácia, participei na dispensa da medicação mensal para alguns dos quarenta utentes do Lar de Idosos de Rabo de Peixe. Neste caso, era necessário proceder à gestão da medicação do utente, em cooperação com a equipa de enfermagem do lar, avaliando a posologia prescrita e as necessidades mensais.

Durante alguns atendimentos houve a necessidade de efetuar encomendas instantâneas, ou entrar diretamente em contato com os fornecedores para repor falhas de medicamentos ou confirmar a sua disponibilidade. Ao longo deste tempo foi perceptível alguns erros de stock que tornaram menos orgânica toda a dispensa de medicamentos, e de forma a diminuir tal ocorrência foi decidido proceder a uma contagem física, para a qual contribuí com a verificação de alguns stocks.

O contato que tive com medicamentos manipulados foi breve, uma vez que, não é uma prática muito corrente na Farmácia Borges da Ponte, embora me tenha sido oferecida a oportunidade de treino ao efetuar uma solução alcoólica à saturação de ácido bórico. Ainda tive a possibilidade de proceder à respetiva rotulagem e cálculo do preço, assim como, de assistir à preparação de uma pomada de enxofre. Relativamente a este tipo de medicamentos foi sugerida a pesquisa para verificar, quantos e quais os que estão comparticipados, concluindo com isto que ainda são alguns, cerca de 170 de diferentes formas farmacêuticas (gel, pomada, pasta, solução, ...).

Quanto à parte da contabilidade e gestão, houve uma pequena explicação do SifarmaGest e de alguns acordos com os fornecedores dos produtos de venda livre. Contudo, o contato com essa vertente, recaiu, maioritariamente, sobre o receituário, mais concretamente a sua conferência e envio. No mês de abril tive a possibilidade de observar esse procedimento e nos restantes meses já foi possível contribuir ativamente na conferência do mesmo.

3 - Atividades desenvolvidas

Atividade 1: Formação interna sobre insulinas e agonistas do recetor GLP-1

Contextualização

Esta atividade foi sugerida ao meu monitor, visto que notei uma carência de conhecimento das diferentes insulinas, nomeadamente, do seu perfil de ação, assim como, grande confusão ao englobar

os agonistas do recetor GLP-1 como insulinas, por parte de alguns membros da equipa. Essa decisão teve maior pertinência e importância após essa percepção e resultado de algumas conversas informais com estes elementos. A ideia desde logo teve aceitação, todavia, só foi possível realizar a formação no início de julho, por motivos de calendário de trabalho, para ter uma abrangência e contasse com a presença toda a equipa, principalmente os técnicos auxiliares de farmácia.

Desenvolvimento/intervenção

A formação foi suportada por uma apresentação, a qual está detalhada no anexo 1, e feita em dois turnos, de forma a ser possível toda a equipa assistir. A apresentação incidiu principalmente nos diferentes tipos de insulina disponíveis em Portugal e respetivos perfis de ação. Essa informação foi compactada e colocada numa tabela resumo, que se encontra no anexo 2 e que também foi entregue à plateia no decorrer da apresentação. Para além disso, no final da mesma houve uma menção rápida dos agonistas do recetor GLP-1.

A insulina é uma hormona endógena, produzida pelas células beta do pâncreas e a sua libertação está dependente da concentração de glucose, pois a glucose liga-se ao recetor GLUT2 e entra na célula desencadeando um processo, que em última instância resulta na exocitose de insulina. Esta hormona tem efeitos nos diferentes metabolismos (hidratos de carbono, lípidos, proteínas), concretamente, a nível do fígado, pois vai diminuir a produção de glucose, diminuindo a gliconeogénese e glicogenólise. Enquanto a nível do tecido adiposo e músculo vai haver aumento do *uptake* de glucose por estes tecidos e aumento da síntese de ácidos gordos e proteínas, tudo isso contribui então para a diminuição da glucose na corrente sanguínea [1], [2], [3].

Em indivíduos normais a libertação de insulina divide-se em dois tipos, a insulina pós-prandial que surge em resposta aos picos de glucose após as refeições e que tem uma ação rápida e proporcional aos níveis de glucose e à insulina basal, de libertação continuada ao longo de tempo para manter a homeostasia da glucose. Em indivíduos diabéticos, em que não há produção de insulina ou a mesma é ineficiente, recorre-se à insulinoaterapia, que mimetiza a secreção dos dois tipos de perfil de insulina endógena, a insulina basal e a insulina pós-prandial [2], [4].

As insulinas e análogos de insulina podem ser classificados de acordo com o seu perfil de ação em curta, rápida, intermédia, longa, ultralonga ou em pré misturas. A insulina humana consiste em duas cadeias peptídicas, a cadeia A com 21 aminoácidos e a cadeia B com 30 aminoácidos, ligadas entre si por duas ligações dissulfito. Esta foi a primeira a surgir e ser sintetizada, tendo esta insulina regular uma ação curta e deste modo mimetizando a ação da insulina pós-prandial [3], [4], [5]. Atualmente, em Portugal estão comercializadas duas marcas desta insulina a Humulin R® e Actrapid®, ambas têm um início de ação de 30 minutos, um pico de ação ligeiramente variável entre elas, sendo que pode ir das 2-6 horas ou das 1,5 a 3,5 horas, respetivamente e a sua duração de ação pode chegar perto das 8 horas [6], [7]. A insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) ou insulina isofónica é outra insulina humana, cuja única diferença está na ligação à protamina, que permite aumentar o tempo de absorção, pois é necessário primeiro haver a clivagem da proteína, possibilitando a sua

classificação como insulina de ação intermédia e deste modo mimetizando a ação da insulina basal [2]. De acordo com o INFARMED, deste tipo de insulina são comercializadas a Humulin N® e Insulatard®, ambas com um início de ação de 01h30m, pico entre as 4-12 horas e uma duração de ação de 10-16 horas e 24 horas, respetivamente [8], [9]. As insulinas humanas apresentavam uma elevada variabilidade interindividual, dependendo da dose, do local de administração, da temperatura corporal, atividade física, entre outros e também considerável incidência de hipoglicemias tardias no caso da insulina regular, devido à sua duração de ação ($\approx$ 8 horas), e hipoglicemias noturnas para a insulina NPH, devido ao pico de ação (4-12 horas), principalmente se administrada à noite, tornando assim estas insulinas menos relevantes, principalmente quando comparadas com outras mais recentes [2], [6], [7], [8], [9].

Posteriormente, surgiram os análogos de insulina, que resultam de pequenas alterações nas cadeias peptídicas. Os análogos de ação rápida, mimetizam a insulina pós-prandial e até agora foram desenvolvidos três destes, nomeadamente, a insulina lispro, aspártico e glulisina, sendo que a primeira resulta da troca de posição do aminoácido lisina e prolina nas posições finais da cadeia (posição 29 e 30) e está na terapêutica disponibilizada como Humalog® e Lyumjev®, apresentando um início de ação de cerca de 15 minutos, pico variável entre si e sendo respetivamente, de 30-90 minutos e 1-3 horas e a sua duração de ação podendo ir até às 5 horas. Quando comparadas entre si, as duas apresentações comerciais, mostraram-se equivalentes, porém a Lyumjev® demonstrou um efeito mais rápido e uma duração mais curta [4], [5], [10], [11]. A insulina aspártico, outro análogo de ação rápida, resulta da substituição do aminoácido prolina pelo ácido aspártico na posição 28 e em termos de expressão no mercado português traduz-se na insulina Fiasp® e Novorapid®, apresentando, a primeira um início de ação de 5 minutos, pico de 1 hora e duração de ação de 3 horas e a segunda um início de ação de 10-20 minutos, pico de 1-4 horas, e duração de ação de 3-5 horas, assim sendo, em termos comparativos a Fiasp® demonstrou ter efeito mais rápido e uma duração de ação mais curta em relação à Novorapid® [4], [5], [12], [13]. Já a insulina glulisina, resulta da substituição do aminoácido pela lisina na posição 3 e pelo ácido glutâmico na posição 29, havendo somente uma comercialização desta insulina no país, concretamente a Apidra® que têm um início de ação de 10-20 minutos, pico 30-90 minutos e duração de ação de 2-4 horas [4], [5], [14].

Quanto aos análogos que mimetizam a insulina basal, embora não seja totalmente consensual, estes subdividem-se em análogos de ação prolongada, onde se incluem a insulina glargina e detemir e análogos de ação ultra-longa, nomeadamente a insulina degludec. A insulina glargina é resultado da substituição do aminoácido 21 pela arginina e também da adição de 2 argininas no final da cadeia B, havendo atualmente 4 marcas comercializadas. A Abasaglar® e Semglee®, insulinas glargina têm um início de ação de 1 hora e uma duração de ação de 24 horas e diferindo entre si pela presença de um pico de ação pouco acentuado ($\approx$ 12 horas), no caso da primeira insulina e ausência de pico na segunda. As outras duas insulinas comercializadas, Lantus® e Toujeo®, aproximam-se na medida em que não têm pico de ação, tendo uma duração de ação de 24 e 36 horas, respetivamente [2], [4],

[5], [15], [16], [17], [18]. O resultado da eliminação do aminoácido 30 e da adição de um ácido gordo (14 carbonos) traduz-se na insulina detemir, o outro análogo de ação prolongada, o qual tem um início de ação de 80-120 minutos, pico pouco acentuado entre as 3-4 horas e uma duração de ação de 12-24 horas. Está no mercado sob o nome comercial Levemir® [2], [4], [19]. O único análogo de ação ultra-longa é a insulina degludec, sob o nome comercial de Tresiba®. Esta insulina é proveniente da eliminação do aminoácido 30 e da adição de um ácido gordo (16 carbonos) e um ácido glutâmico, apresentando uma duração de ação maior de 42 horas e ausência de pico. Estas alterações tornam-se vantajosas em relação a insulina NPH ou outros análogos que mimetizem a insulina basal e apresentem picos, uma vez que a insulina basal tem uma libertação relativamente constante no tempo [4], [20].

Mais recentemente surgiram as pré-misturas de insulina, face às necessidades em melhorar a comodidade para os utilizadores e em reduzir o número de administrações diárias. Idealmente, o pretendido era a mistura de insulina de ação rápida com uma insulina basal de forma a estar mais próximo do que é o perfil de libertação endógena. Todavia, a insulina basal não pode ser misturada com outras insulinas, apesar da empresa Novo Nordisk ter tentado, este medicamento já não se encontra no mercado. A solução foi então adicionar a proteína protamina às insulinas de ação rápida, tornando-as de ação intermédia e estando disponíveis no mercado português tanto misturas de insulinas humanas como análogos de insulina, dentro os quais Humulin M3®, Mixtard 30®, Humalog 25®, Humalog 50®, NovoMix 30®, que se aproximam das insulinas de ação rápida em termos de início de ação que estão na ordem dos 15-30 minutos e das insulinas basais na duração de ação, variando estas entre 15-24 horas. Estas pré-misturas indicam no seu nome a percentagem de insulina de ação rápida presente na sua constituição, por exemplo, a insulina Mixtard 30®, corresponde a uma mistura de 30% de insulina regular e 70% de insulina NPH [4], [21], [22], [23]. As comercializações como Bydureon®, Trulicity®, Ozempic®, Victoza®, são muitas vezes designadas erroneamente por insulinas, uma vez que partilham a mesma via de administração (subcutânea) e são utilizadas pela mesma população-alvo, concretamente indivíduos diabéticos. Assim sendo, para clarificar, exenatido, dulaglutido, semaglutido e liraglutido, são as designações comuns internacionais (DCI) correspondentes aos nomes comerciais mencionados anteriormente e terapêuticamente classificam-se como agonistas do recetor GLP-1, o qual pertence à família das hormonas incretinas, que são hormonas libertadas pelas células beta dos enterócitos, em resposta à glucose e que estimulam a secreção de insulina. Para além do aumento da secreção de insulina o GLP-1 tem como principais efeitos uma diminuição do esvaziamento gástrico, diminuindo assim a absorção, bem como diminuição da ingestão de alimentos e aumento da sensação de saciedade. Deste modo, os agonistas do recetor GLP-1, em maior ou menor grau, conduzem a uma perda de peso e por isso tem havido muita procura destes medicamentos para o emagrecimento fazendo que o mercado português enfrente uma escassez desta classe [24].

Conclusão

Com esta atividade foi possível proporcionar e/ou reforçar os conhecimentos da equipa, nesta área, tendo havido espaço para questões e breves discussões no decorrer da apresentação, que desde logo, beneficiaram amplamente todos os que nela participaram. Desta forma, a equipa sentiu-se melhor capacitada e por sua vez capaz de educar os utentes da farmácia e esclarecer potenciais dúvidas relacionadas com as diferentes insulinas. Porém, futuramente podia ser explorado mais a temática dos agonistas do recetor GLP-1, numa vertente da apresentação das diferenças entre eles, pois é um tema com grande crescimento e interesse nos dias de hoje.

Atividade 2: Sensibilização para a utilização do VALORMED

Contextualização

Esta atividade surgiu, após a farmácia ter recebido um email do VALORMED que exponha a preocupação de um farmacêutico da Unidade de Saúde da Ilha de São Miguel (USISM) quanto à necessidade de educar os cidadãos para que não sejam colocados no lixo comum, os resíduos de embalagens e medicamentos fora de uso e prazo de validade e sim lhes seja dado o destino adequado.

Desenvolvimento/intervenção

Os indivíduos armazenam medicamentos em casa por diversas razões, desde possibilidade de utilização futura, à troca de medicamento ou dosagem, ou sobra de medicação por excesso de prescrição, falta de adesão ou abandono do tratamento, também pela cedência de medicamentos por outrem (familiares, vizinhos,...), entre outros motivos. Isso aumenta potencialmente a utilização indevida e a toxicidade de fármacos, principalmente em populações mais vulneráveis, como os idosos. A população quando decide descartá-los fá-lo, normalmente deitando-os no lixo comum, ou pelo esgoto, e embora alguns optem pela reciclagem dos diferentes componentes (cartonagem, blister, frasco,...), nenhuma destas eliminações estão corretas e acabam por ameaçar o meio ambiente. Essa situação constituiu um problema de saúde pública, pois, atendendo ao facto dos fármacos terem atividade biológica, elevada biodisponibilidade, ou seja, têm atividade mesmo para pequenas concentrações, serem resistentes a biotransformação, para exercerem os seus efeitos fisiológicos mais tempo, vão persistir no meio ambiente, solo ou meio aquático e poder, assim interferir em processos bioquímicos e fisiológicos em espécies não alvo, com implicações diversas. A presença de medicamentos em águas é comum, sendo a ineficiente remoção destes resíduos, nas estações de tratamento de águas residuais (ETAR), um dos motivos para tal. Uma vez que os tratamentos primário e secundário, não removem a maioria destes resíduos e os tratamentos com maior capacidade de remoção, tratamento terciário, não estão disponíveis na maioria das ETAR's por serem muito dispendiosos. Assim, os medicamentos conseguem chegar a águas superficiais, inclusive, águas de consumo antes de chegar ao ambiente marinho e havendo já sido reportada a presença de concentrações variáveis de diferentes compostos, em primeira instância, anticancerígenos e esteroides. Posteriormente foram reportadas outras classes, incluindo antibióticos,

anti-inflamatórios não esteroides (AINE'S), antidepressivos, anti hipertensores, entre outros. Para além disso, já foi mencionada a presença de fármacos das classes terapêuticas referidas, em peixes, bivalves, invertebrados e outros organismos marinhos ao redor de todo o mundo [25], [26], [27].

O enorme consumo e distribuição de medicamentos, bem como, as suas propriedades podem conferir-lhes um comportamento pseudopersistente no ambiente, tornando imprescindível a sua correta eliminação por entidades competentes e licenciadas para o devido efeito. No presente momento, é o VALORMED, Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda que teve a sua licença prorrogada até 31 de dezembro, de 2023, pelo despacho nº 392/2023 e que é responsável pela gestão do Sistema Integrado de Gestão de Resíduos de Embalagens e Medicamentos (SIGREM). A capacidade técnica do VALORMED é assegurada pelas competências e participações dos principais intervenientes no circuito do medicamento, concretamente a indústria farmacêutica é responsável pela especificação da informação do material que utiliza e coloca no mercado. Seguindo o princípio da responsabilidade do poluidor-pagador, ao pagamento de uma prestação financeira por cada embalagem que coloca por ano no mercado, financiando assim o VALORMED. Já as farmácias comunitárias e os Locais de Venda de Medicamentos Não Sujeitos Receita Médica (LVMNSRM), assim como centros de receção veterinária constituem os pontos de recolha dos resíduos de embalagens e medicamentos fora de prazo depositados pelos cidadãos. Como terceiro interveniente está a distribuição farmacêutica que garante toda a logística operacional da recolha [28].

Nos Açores, existem 53 farmácias aderentes ao VALORMED não contando com nenhum LVMNSRM, contudo, a existência de vários pontos de recolha não é suficiente para a correta eliminação de embalagens e medicamentos não usados ou fora do prazo, pois a população não irá mudar os seus hábitos em relação a essa prática, sem instrução e educação [25], [29]. A atividade escolhida e desenvolvida pretende contribuir para essa educação e sensibilizar as pessoas, sendo que, a intervenção adotada consistiu na realização de um poster e de um panfleto, apresentados nos anexos 3 e 4, respetivamente. Esses meios de sensibilização promovem a utilização do VALORMED, sendo o poster pouco informativo, elaborei um panfleto com mais informação, onde está descrito o que colocar no contentor, concretamente medicamentos (comprimidos, cápsulas, cremes,...), embalagens vazias, folhetos informativos, materiais acessórios à administração de medicamentos (colheres, copos, conta-gotas,...). Por outro lado, também alerta para o que não colocar, nomeadamente, seringas com agulha, agulhas, material de penso, radiografias, aparelhos elétricos e pilhas, os quais devem ser depositados nos locais específicos para tal. Por exemplo existe, um programa da Associação de Farmácias Portuguesas (AFP) destinado à recolha de agulhas, denominado de “Agulhas só no Agulhão” e que atualmente em São Miguel só está disponível na Farmácia Mântua, na Lagoa. Foi objetivo desta atividade, ainda, a chamada de atenção para o facto de alguns medicamentos terem um prazo de validade após abertura diferente do mencionado na cartonagem [28], [30]. Na farmácia houve a oportunidade de montar uma pequena exibição com o contentor VALORMED e a maquete do mesmo que foi elaborada para a presente atividade e onde

também foram colocados os panfletos e foi afixado o poster, como é visível nas imagens do anexo 5. Para além disso, no televisor da farmácia foi colocado um dos vídeos do próprio VALORMED e durante alguns atendimentos houve a oportunidade de mencionar ou apresentar o VALORMED.

Conclusão

Através desta atividade foi possível comprovar o papel indispensável do farmacêutico na educação e sensibilização da população, tendo havido um retorno muito positivo por parte dos utentes. Esse retorno foi transmitido verbalmente pela simples menção de “não sabia, mas agora vou passar a fazer” e de forma prática, pela maior receção de fármacos não usados ou fora de prazo.

Atividade 3: Importância da amamentação

Contextualização

A Vila de Rabo de Peixe apresenta uma taxa de natalidade bastante considerável, contudo, a maioria dos recém-nascidos são alimentados à base de fórmulas infantis e não são amamentados com leite materno. Para além disso, os progenitores querem iniciar desde logo a adição de farinhas (papas) ao biberão. Desta forma, e consultando o monitor de estágio achou-se pertinente a exposição dos benefícios da amamentação e da técnica para amamentar, salientando os aspetos positivos e o benefício para os lactantes.

Desenvolvimento/Intervenção

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda a amamentação exclusiva com leite materno até aos 6 meses de idade, podendo a prática de amamentar prolongar-se, a par da introdução alimentar, até aos 24 meses ou até que o lactente e mãe assim o desejem. Contudo, globalmente a taxa de amamentação exclusiva até aos 6 meses é baixa, tanto que uma das metas na nutrição para 2025 é elevar essa taxa pelo menos até 50%. Na base da baixa taxa de amamentação exclusiva pode estar a crença de que o bebé necessita de mais líquidos ou sólidos antes dos 6 meses porque o leite materno não é suficiente, ou a falta de conhecimento dos benefícios da amamentação e técnicas corretas para a mesma pela mulher, familiares ou até mesmo profissionais de saúde [31], [32], [33], [34]. De modo a contrariar estes aspetos foi elaborado um flyer, o qual está apresentado no anexo 6, com informação sobre amamentação, e foi colocado nos balcões da farmácia à disposição dos utentes.

Os benefícios da amamentação exclusiva estão bem documentados, desde logo que o leite materno é rico em nutrientes o que proporciona vantagem nutricional e cognitiva aos bebés. Também constitui a sua primeira imunização, pois através dele são transferidos anticorpos maternos, apresentando outras contribuições que culminam numa diminuição das taxas de infeções respiratórias, diarreias, otites médias e, a longo prazo, da obesidade, bem como a diminuição da própria mortalidade infantil. Para as mães, a amamentação exclusiva pode resultar em amenorreia lactacional, havendo, portanto, uma redução da fertilidade durante a lactação, a qual não dispensa de contraceção adicional e uma maior propensão ao retorno da forma física anterior à gravidez. Mas não só, estas mães tendem a

experimental um menor risco de cancro da mama e ovário, e outras doenças como a diabetes mellitus e osteoporose e, ainda, está reportado uma diminuição da incidência de depressão pós-parto [32], [33], [34], [35], [36].

Para uma correta amamentação, a mãe deve adotar uma posição confortável e utilizar a técnica de sustentar a mama com a mão, de modo a centrar a mesma na boca do bebé, o qual deve receber o estímulo do mamilo no seu lábio inferior para que se vire e abra amplamente a boca, envolvendo a mama e auréola, tanto quanto possível. A duração da amamentação é, geralmente definida pelo bebé, devendo o lactente ser mantido num dos seios até que fique amolecido ou a sucção diminua ou pare. A mãe pode interromper a sucção com o dedo para oferecer o outro seio, pois pelo menos a cada mamada os seios devem ser alternados [35].

Existem complicações que podem surgir na amamentação, nomeadamente se a pega não for feita corretamente, por exemplo, mamilos doloridos e ductos obstruídos. Quando a primeira complicação mencionada ocorre, a posição do bebé deve ser avaliada, pois, às vezes, o lactente puxa e suga, irritando o mamilo. Caso isso aconteça a solução passa pela utilização de compressas frias, após a amamentação que proporcionam o alívio do desconforto. Já a obstrução dos ductos mamários, manifestam-se como saliências levemente sensíveis nas mamas e, por vezes, é necessário recorrer a bombas de tirar leite para evitar esta complicação. Assim é garantido o esvaziamento adequado da mama, ou é possível recorrer a compressas mornas e massagens na área afetada antes da amamentação de modo a auxiliar o esvaziamento. Outra alternativa para evitar ou atenuar esta última complicação é a possibilidade de as mães poderem alternar as posições na amamentação, porque diferentes áreas da mama podem drenar melhor, dependendo da posição do lactente ao seio [35].

Para a segurança do bebé, a utilização de medicamentos por mulheres a amamentar deve ser reduzida ao mínimo e restrita a fármacos estabelecidos como seguros, devendo a sua toma ser feita imediatamente após a amamentação. Deve-se ter em linha de conta fármacos que passam para o leite materno e que tenham o potencial de prejudicar o bebé, ou que suprimem a lactação como a bromocriptina, levodopa, trazodona. Existem bases de dados e sites que permitem consultar quais as alternativas terapêuticas compatíveis com a amamentação, por exemplo o LactMed ou o e-lactância [33], [35], [37].

Embora a amamentação seja a opção preferível para os recém-nascidos, nem sempre é possível fazê-lo, quer por motivos clínicos, quer por decisão pessoal. Assim, há a necessidade de recorrer a alternativas ao leite materno, concretamente às fórmulas infantis, as quais variam consoante a idade e necessidade dos lactentes. Atualmente existem três grandes grupos de fórmulas infantis, as de iniciação ou para lactentes (0-36 meses), as de transição (6-36 meses) e as de continuação (mais de 12 meses), sendo normalmente recomendado uma fórmula padrão. Porém existe em cada um dos grupos, fórmulas destinadas a situações clínicas específicas, como situações de refluxo, alterações gastrointestinais, alergia ao leite de vaca, entre outras. Deste modo a escolha da fórmula infantil deve

ser falada e acompanhada por um profissional de saúde de forma a melhor se adequar ao lactente [38].

Conclusão

Este tema é demasiado importante e sinto que necessita de ser continuamente trabalhado e instigado inclusive por outros profissionais de saúde dos cuidados primários da população alvo, possivelmente criando equipas multidisciplinares para o efeito. Tenho pena de ter feito esta atividade no fim do estágio, pois não consegui ter a perceção do impacto da mesma junto dos utentes da farmácia.

PARTE 2 – Temas de desenvolvimento

Tema 1 – Quais as alternativas terapêuticas disponíveis após a descontinuação do psicotrópico Jurnista®

1.1 - Contextualização

No decorrer do estágio na Farmácia Borges da Ponte fui confrontada com a informação da descontinuação de todas as apresentações do medicamento Jurnista® (4 mg, 8 mg, 16 mg, 32mg, 64 mg), o qual consiste numa formulação de libertação prolongada de hidromorfona, um opióide semissintético, e que está indicado no tratamento da dor crónica intensa em adultos, exercendo o seu poder analgésico por interação com os recetores μ opiodes no sistema nervoso central (SNC). A formulação de libertação prolongada permite a libertação de hidromorfona a uma taxa relativamente constante, levando a uma cobertura de 24 horas do efeito analgésico, sendo desta forma necessária e recomendada somente uma única toma diária. Este analgésico estupefaciente, classificação terapêutica a ele atribuída, porém é contra-indicado na dor aguda ou dor pós-operatória [39], [40], [41]. A cessação de comercialização de todas as formulações deste medicamento, por parte da empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Lda., teve efeito no decorrer do mês de fevereiro tendo a mesma justificado essa decisão como meramente comercial e a possibilidade no mercado de outras alternativas terapêuticas. Após consulta na base de dados do INFARMED, verifiquei que não havia uma alternativa direta a esta terapêutica, comercializada em Portugal, nem mesmo uma formulação de libertação imediata de hidromorfona levando a questão de quais seriam as alternativas terapêuticas disponíveis para os utentes da farmácia que estariam a utilizar o Jurnista® para o controle da dor.

1.2 - Enquadramento teórico e legal

A dor é definida pela Associação Internacional de Pesquisa da Dor, como uma “experiência sensorial e emocional desagradável associada a dano tecidual real ou potencial ou descrita em termos de tal dano”, adquirindo um carácter crónico quando se prolonga por mais de 12 semanas (3 meses) podendo ser classificada em dor crónica oncológica ou dor crónica não oncológica. A verdade é que em termos de prevalência global, estima-se que a dor crónica atinja cerca da 34 % da população, afetando a sua

qualidade de vida e condicionando a sua produtividade [42], [43]. A avaliação da dor é complexa, pois para além de se basear na persistência, na intensidade têm de ter em conta a etiologia da mesma, sendo subdividida neste caso em noceptiva, a qual envolve dano tecidual após evento lesivo, em dor neuropática que envolve dano ou disfunção do SNC e periférico, em dor nociplástica, a qual resulta da ativação de nociceção na ausência de dano tecidual, ou ainda pode ser uma dor mista e resultar da sobreposição das anteriores [43], [44].

Quanto às opções terapêuticas para o tratamento da dor crónica, foi proposto pela OMS uma estratégia em escada ou pirâmide analgésica com três degraus, para o controle da dor crónica oncológica que ainda hoje é amplamente aceite com evidências científicas da sua utilidade, a qual encontra-se representada na figura 1.



Figura 1 – Escala analgésica para o tratamento da dor oncológica proposta pela OMS (adaptado de Cancer pain relief: World Health Organization).

A escala analgésica foi desenvolvida com base na severidade da dor, ocupando o primeiro degrau a dor leve a qual devia ser tratada com analgésicos não opiodes, como o paracetamol e os AINE'S, passado para o segundo degrau, relativo a dor moderada, a qual podia para além das opções anteriores ser adicionado o tratamento com opiodes fracos como o tramadol e a codeína. Já no último degrau para o tratamento da dor intensa é sugerida a utilização de opiodes fortes, como a morfina e a hidromorfona que podem ser combinados com analgésicos não opiodes. Ao longo de toda a escala analgésica podem ser utilizados medicamentos ditos como adjuvantes como antidepressivos, particularmente antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de neurotransmissores, como a amitriptilina e a venlafaxina, respetivamente, também podem ser usados antiepiléticos, como a pregabalina e gabapentina, anticonvulsivantes entre outros [40], [42], [44], [45], [46], [47]. Apesar desta escala analgésica também ser aplicada na dor crónica não oncológica, existe uma maior controvérsia dado principalmente, não haver evidências robustas de uma eficácia superior dos opiodes em relação ao tratamento com outros fármacos não opiodes que justifiquem os potenciais efeitos adversos advindos à sua utilização prolongada, concretamente disfunções neuroendócrinas, hiperalgia induzida por opiodes, ou seja, um aumento da perceção dos estímulos dolorosos, tolerância aos opiodes, a qual traduz uma diminuição do efeito do fármaco, como resultado de uma exposição prolongada e ainda pode levar ao desenvolvimento de dependência física e psicológica. Por isso,

atualmente as recomendações europeias, sugerem para o controle da dor crónica não oncológica a otimização de tratamentos não farmacológicos, como por exemplo, a fisioterapia e acupuntura combinados com tratamento farmacológicos não opiodes, e restringindo a utilização dos opiodes, concretamente os fortes para situações particulares onde as outras alternativas não foram eficazes, bem toleradas ou estão contra-indicadas [42], [44], [45], [48], [49], [50], [51]. A nível nacional, a Circular Informativa nº 09/DSCS/DP/CD/DSQC da Direção Geral de Saúde (DGS), de 24 de março, de 2008, constitui uma importante fonte de orientações para o uso dos opiodes fortes na dor crónica não oncológica, indo de encontro às outras orientações acima mencionadas. Nesta circular, de acordo a Portaria nº 981/98, de 8 de Junho, está explícita a necessidade de uma receita especial para a aquisição de opiodes fortes, pois são substâncias que pertencem as tabelas I e II anexas ao regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas aprovado pelo Decreto-Lei n.º 15/93, de 22 de janeiro, o qual sofreu diversas modificações, principalmente por adição de novas substâncias às tabelas que lhe são anexas, estando atualmente na sua vigésima oitava alteração pela Lei n.º 49/2021, de 23 de julho. Em Portugal, cabe ao INFARMED a supervisão e fiscalização, destas substâncias controladas, estando as farmácias na obrigatoriedade de comunicar mensalmente até ao dia 8 de cada mês, as listas de receitas contendo substâncias das tabelas I e II dispensadas. Nos Açores esta supervisão é feita pela Direção Regional de Saúde [53], [54]. A regulação apertada é uma forma de combate, ao uso ilegítimo dos opiodes, o qual está associado a um risco pronunciado de mortalidade, levantando a preocupação dos países europeus, embora não atinja as proporções epidémicas dos Estados Unidos da América. Na realidade e embora tenha aumentado desde 2009, a prescrição de opiodes na Europa é das mais baixas, contudo a Europa não é heterogénea e alguns países têm-se destacado pela crescente prescrição de opiodes, como é o caso da Dinamarca, que sofreu um aumento de 30% nas prescrições de opiodes fortes, fazendo-a ocupar o lugar de terceiro maior consumidor legal do mundo. Não obstante, comparativamente a outros países da Europa, Portugal, segundo dados de 2013, apresentava uma taxa de prevalência de prescrição de opiodes para a dor cónica muito baixa, de 4,37% em relação a outros países ocidentais na qual essa taxa é elevada e parece estar entre os 15-30%. Os dados já não são os mais atuais e pode ter contribuído para o aumento da taxa de prescrição, a maior acessibilidade aos mesmos de forma a atingir equidade e universalidade no tratamento da dor crónica, com a implementação das comparticipações pelo regime especial, atualmente em vigor nas portarias n.º 331/2016, de 22 de dezembro e n.º 329/2016, de 20 de dezembro, para a comparticipação de opiodes na doença crónica oncológica e não oncológica, respetivamente [48], [53], [55], [56], [57].

Os opiodes apesar de levantarem preocupações devido aos níveis epidémicos de abuso e overdose, não deixam de ser eficazes no tratamento dor moderada a intensa e vão exercer o seu efeito analgésico por ligação ao sistema opióide endógeno, o qual é composto principalmente por três recetores opiodes μ , κ e δ , embora já existam mais documentados, e ainda existe uma variedade de subtipos de recetores com diferente relevância analgésica, sendo que cada tipo de recetor é regulado por um

único gene (Opr1). Os recetores opiodes, são recetores acoplados à proteína G expressam-se por todo o sistema nervoso, com diferentes padrões de expressão entre eles, estão expressos sobretudo no SNC, mas também juntos nos nocirecetores periféricos. Quando ativados por agonistas quer endógenos, mas com destaque para os exógenos, os opiodes fortes, as subunidades da proteína G inibitórias dissociam-se e subsequentemente desencadeiam uma variedade de efetores e cascatas de sinalização a nível intracelular com depressão das funções neurais, nomeadamente há uma diminuição da libertação de neurotransmissores e hiperpolarização pós-sináptica, que culmina no bloqueio da transmissão do estímulo doloroso [44], [58], [59]. Os opiodes fornecem a sua ação analgésica ligando-se principalmente aos recetores μ , e em menor instâncias aos outros, existindo alguns opiodes que até atuam por um mecanismo bidirecional como o tapentadol, e tendo em conta a ampla distribuição dos recetores e o potencial de atuar em centros neurológicos que coordenam ou influenciam funções orgânicas. Esses vão exercer uma série de efeitos adversos, praticamente transversais entre os diferentes opiodes fortes, como náuseas, vômitos, sonolência, prurido, obstipação, que normalmente são passageiros, com a exceção da obstipação que tende a persistir e pode ser necessário recorrer a tratamento adequado. Ainda pode ocorrer adversidades como depressão respiratória, variações de peso corporal e efeitos hormonais, redução da função sexual e infertilidade. Dentro dos efeitos secundários as ocorrências mais preocupantes são a hiperalgia induzida por opiodes, fenómenos de tolerância e dependência física e psicológica [44], [53], [58]. Como já foi referido anteriormente, os opiodes fortes são a última linha de tratamento da dor crónica e só devem ser utilizados quando as outras opções falharam no controlo da dor. Assim sendo, supõem-se que utentes a usar o medicamento Jurnista® um opióide forte, já não obtiveram o controlo da dor com as outras opções terapêuticas, desenvolvendo assim a necessidade de rotação de opiodes, a qual se define por uma mudança do próprio opióide ou da via de administração do mesmo com o objetivo de melhorar os resultados terapêuticos. A estratégia de rotação opióide pode surgir como necessidade por diversas razões, desde redução da ação analgésica, a efeitos adversos incontroláveis ou tóxicos, bem como decorrente de outras situações, como o presente tema, nomeadamente a rotura no fornecimento do fármaco, na presente situação de forma permanente. Uma pedra angular na rotação opióide é a equianalgesia, ou seja, manter o mesmo poder analgésico, enquanto se varia a formulação e dosagem, sendo as tabelas de analgesia úteis para o estabelecimento da dose inicial cautelosa do novo opióide, a qual posteriormente deve ser titulada (começa por doses baixas que são aumentadas em intervalos regulares, até atingir o efeito terapêutico desejado ou até que os efeitos adversos o permitam) para uma dose ótima. Importante considerar no estabelecimento da dose equianalgesica, é que a mesma é influenciada pelo sexo, disfunção dos órgãos, interações farmacológicas e as diferenças farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre o anterior e novo opióide, como por exemplo a possibilidade de metabolização diferente levando a metabolitos ativos, a biodisponibilidade condicionada pela via de administração e a ainda a possibilidade de existência de diferentes polimorfismos genéticos [53], [58].

Para a rotação de opiodes, então disponíveis nas farmácias comunitárias em Portugal, os seguintes opiodes fortes: a morfina, oxicodona, uma associação da anterior a um antagonista dos recetores opiodes, a naloxona, o tapentadol, o fentanilo e a buprenorfina, em diversas apresentações de administração oral e transdérmica. Existem ainda outros analgésicos estupefacientes que carecem de receitas especiais, como a petidina, mas que só está disponível para administração endovenosa e por isso foge um pouco do âmbito abordado. Não há estudos comparativos controlados com evidências robustas que comprovem uma superioridade de um opióide forte em relação a outro, pelo menos para a dor crónica não oncológica por isso a sua seleção deve contar com a experiência do profissional de saúde (médico) e ter em consideração a situação clínica do utente. Alguns fatores a ter em consideração consistem no tipo de dor, comorbilidades, contra-indicações e as preferências do utente, sendo esta última mais relevante na seleção da via de administração de forma também a maximizar a adesão à terapêutica e consequentemente potencializar os benefícios da mesma. Assim os opiodes mencionados anteriormente são as possibilidades terapêuticas disponíveis para a prescrição médica em substituição do Jurnista®, e vão ser discutidos abaixo, referenciando as suas propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, algumas que permitem destacar um dos opiodes em relação a outro, em situações particulares. Essa discussão dos opiodes, irá começar pelos opiodes fortes de administração oral, uma vez que esta é a via equacionada como preferencial, no entanto a via transdérmica é uma alternativa bastante consolidada e que será também será abordada [47], [53], [56], [57], [58].

1.3 - Morfina

A morfina é um dos opiodes mais antigos utilizados no tratamento da dor severa, atualmente está no mercado em formulações de libertação imediata e libertação prolongada. As formulações de libertação imediata traduzem-se nos comprimidos Sevedol®, em doses de 10mg e 20mg e na solução oral 20mg/ml, o Oramorph®, que após a sua administração são rapidamente absorvidos, havendo a necessidade de várias tomas diárias, normalmente de quatro em quatro horas, o que pode levantar preocupações em termos de adesão à terapêutica. Para além disso, os opiodes fortes de libertação imediata não devem ser usados na terapêutica da dor crónica não oncológica, de forma regular, sendo guardados para situações como ajuste da dose ótima ou tratamento da dor irruptiva, a qual se caracteriza por ser uma exacerbação da dor sentida por doentes com dor persistente estável e controlada. [44], [47], [53]. O MST® é o medicamento que corresponde à formulação de libertação prolongada de morfina, estando disponível em diversas doses, concretamente, 10mg, 30mg, 60mg e 100mg, as quais devem ser administradas com um intervalo de 12 horas, tendo presente que o comprimido deve ser engolido inteiro, não partido nem triturado, pois as ações anteriores conduzem a uma rápida libertação da dose, o que não é o pretendido numa preparação de libertação prolongada, em que a taxa de substância a libertar deve ser estável, podendo potencializar os efeitos tóxicos e até mesmo ser fatal [60].

A morfina atua como agonista dos recetores opiodes, ligando-se maioritariamente aos recetores μ , os quais estão associados à analgesia supraespinal, depressão respiratória e euforia, enquanto a ligação aos recetores κ é mais fraca, os quais estão mais associados a analgesia espinal e sedação, sendo o seu valor terapêutico de interesse a analgesia que exerce. Contudo, decorrente da ligação aos recetores, pode atuar diretamente sobre os centros respiratórios causando depressão respiratória. A nível intestinal vão reduzir a motilidade, diminuindo os movimentos peristálticos, enquanto o tónus estará aumentado conduzindo à obstipação. Poderão ainda exercer efeitos sobre o sistema cardiovascular e endócrino, levando neste último ao aumento da prolactina sérica e diminuições nos níveis plasmáticos de cortisona e testosterona. As ações que a morfina tem para além da analgesia resultante da ligação dos recetores, resulta em alguns dos efeitos adversos comuns à maioria dos opiodes fortes, estando contra-indicada numa série de situações como a depressão respiratória, atraso no esvaziamento gástrico, obstrução das vias aéreas, doença hepática aguda, entre outros [44], [60]. A morfina quando administrada por via oral é bem absorvida a nível intestinal e sofre um efeito de primeira passagem no fígado, sendo depois metabolizada neste órgão maioritariamente por uma reação de fase II, a glucoronidação. A enzima uridina glucoronil transferase (UGT), especificamente, a isoforma UGT2B7 converte a morfina em dois metabolitos, maioritariamente ($\approx 90\%$) em morfina-3-glucoronido, que é bioativo e vai exercer efeitos neuroexcitatórios, embora o mesmo sem atividade analgésica e no seu metabolito ativo, a morfina-6-glucoronido ($\approx 10\%$) que se liga aos recetores opiodes, apresentando em alguns estudos um maior poder analgésico que a própria morfina. Ambos os metabolitos são excretados na urina. A existência de polimorfismos genéticos em relação à enzima de fase II, pode condicionar a resposta terapêutica à morfina e induzir incerteza no cálculo da dose equianalgésica [44], [60], [61], [62].

A escolha da morfina como opióide, para o controlo da dor, em alternativa a outros pode estar relacionado com a sua metabolização, nomeadamente se o utente em causa for polimedicado. Nestes casos, a metabolização efetuada pelo Citocromo P450 poderá estar bastante utilizada. A título de exemplo, apenas a isoenzima CYP2D6 é responsável por vinte por cento da metabolização dos medicamentos da prática clínica atual de diferentes classes terapêuticas, pelo que haverá maior probabilidade de interações medicamentosas ao adicionar um opióide que também seja extensamente metabolizado pela mesma via. Por este motivo, a morfina pode colmatar o aumento de interações em doentes polimedicados. Em contrapartida, a baixa disponibilidade deste opióide por via oral, a qual, segundo algumas fontes, varia entre os 20-30% e que é induzida pelo significativo de primeira passagem, constitui um fator desfavorável para a sua prescrição, em detrimento de outros opióides. [60], [63], [64], [65].

1.4 – Oxycodona

A oxycodona é usada principalmente na forma de comprimidos de libertação prolongada para dor crónica, estando atualmente disponível no nosso país na sua forma isolada, nas doses de: 5mg, 10mg

20mg, 40mg e 80 mg, sob o nome comercial Olbete®. Tipicamente, doses diárias de 40 mg e dosagens de 80mg a 120 mg, são suficientes para o tratamento da dor crônica não oncológica e dor crônica oncológica, respetivamente. Para além disso, o regime posológico simétrico em termos de dose, com a administração da mesma num intervalo mínimo de 12 horas, é benéfico para a maioria dos seus utilizadores [66]. A oxicodona, como agonista dos recetores opiodes, em termos farmacodinâmicos vai atuar, de forma semelhante à morfina apresentando também maior afinidade para os recetores μ , embora esta seja menor que a da própria morfina [44], [65]. Por isso, a oxicodona partilha muitas das contra-indicações da morfina, as quais já foram mencionadas anteriormente, mas dentro de outras contra-indicações acrescidas à oxicodona, está o seu uso na gravidez e aleitamento, pois a mesma consegue atravessar a placenta, e se usada por períodos prolongados na gestação, pode conduzir a recém-nascidos com demonstrações de sintomas de abstinência. Ao que acresce o facto, de que aquando da sua utilização durante o trabalho de parto, poder condicionar a função respiratória do feto, deprimindo-a. Relativamente ao aleitamento, existe um risco elevado para o lactente, uma vez que a oxicodona passa para o leite materno numa proporção considerável, estando documentada uma concentração de oxicodona 3,4 vezes maior no leite materno do que na corrente sanguínea da mãe [37], [66], [67].

Depois de absorvida por via oral, a oxicodona é amplamente distribuída pelos tecidos, havendo posteriormente metabolização a nível intestinal e hepático, sendo predominantemente transformada em noroxicodona, por N-desmetilação pela isoenzima CYP3A4, cerca de 50% do fármaco segue esta via metabólica. A noroxicodona pode ser convertida em noroximorfona pela CYP2D6, que é responsável também por cerca de 10% da metabolização da oxicodona, por O-desmetilação, a oximorfona, apresentando esta última uma maior afinidade para os recetores opiodes μ , do que a própria oxicodona, sendo por isso muitas vezes atribuído que a oximorfona contribua para os efeitos farmacodinâmicos da oxicodona, embora isso seja altamente controverso. A questão da importância do metabolito oximorfona na farmacodinâmica da oxicodona é discutida do ponto de vista da possível influência negativa dos inibidores da isoenzima CYP2D6 e dos metabolizadores pobres da mesma na ação da oxicodona, havendo incongruências em relação a estes aspetos entre estudos. Quanto à questão da contribuição da oximorfona para o efeito analgésico do composto de origem, com a menção em alguns deles de que há diminuição da atividade da oxicodona em metabolizadores pobres para a isoenzima, contribuindo para apoiar fortemente que o metabolito em questão medeia a atividade do composto original. Por outro lado, um potente inibidor da CYP2D6, a quinidina apesar de ter diminuído a concentração de oximorfona em humanos, não demonstrou alterar de forma relevante a farmacodinâmica da oxicodona. Aspetos, como a baixa fração que sofre metabolismo pela CYP2D6 e as baixas concentrações plasmáticas que a oximorfona atinge após a administração oral, corroboram a sua pouca contribuição para o efeito da oxicodona. Os três metabolitos da oxicodona, anteriormente referidos, bem como seus respetivos conjugados glicuronídeos, resultantes de reações de fase II, não têm uma contribuição farmacodinâmica global relevante para a

farmacodinâmica da oxicodona, ou seja, a ação analgésica provem da própria. A eliminação de todos estes compostos é feita na urina, mas também nas fezes [44], [65], [66], [67], [68].

A escolha da oxicodona em detrimento da morfina, assenta em elementos como o facto de por via oral a oxicodona ser 1,5 a 2 vezes mais potente que a morfina, estando isso essencialmente associado às diferenças de biodisponibilidade existentes entre ambas as substâncias ativas. Efetivamente a oxicodona apresenta uma elevada biodisponibilidade por via oral, podendo ir de 60 a 87%. Acrescendo a isso, a oxicodona parece estar associada a uma menor incidência de certos efeitos adversos, especificamente, a menos sedação, vômito e prurido que a morfina. Contudo, a oxicodona é responsável por uma maior obstipação [47], [67], [68]. De forma a colmatar essa obstipação, muito comum no tratamento com os opiodes, e que normalmente persiste, é adicionada a naloxona, um antagonista de todos os recetores opiodes que quando administrada por via oral, sob a forma de comprimidos de libertação prolongada vai ter uma biodisponibilidade inferior a 3%, devido a um efeito significativo de primeira passagem, permitindo assim que a naloxona antagonize os recetores opiodes periféricos no trato gastro-intestinal, sem impacto significativo na analgesia [67], [69], [70]. A combinação de oxicodona e naloxona, sob a forma de comprimidos de libertação prolongada, mostrou em vários estudos randomizados, a mesma eficácia analgésica e segurança que os comprimidos de libertação prolongada de oxicodona isoladamente, mas com diminuição da obstipação, mantendo-se os efeitos benéficos por longos períodos, tanto para a dor crónica não oncológica, como para dor crónica oncológica. Portanto, desta forma, as doses anteriormente mencionadas como genericamente suficientes para a maioria dos pacientes no controlo destas mesmas dores, também se aplicam à combinação da oxicodona e naloxona. A associação destas duas substâncias ativas em comprimidos de libertação prolongada está disponível em combinações de 5mg+2,5mg, 10mg+5mg, 20mg+10mg e 40mg+20mg, sendo, obviamente o maior componente, nesta associação, a oxicodona. A associação em questão, atualmente está disponível no mercado português só como medicamento de marca, com a designação de Targin® [67], [69], [70].

A não prescrição do Targin®, em detrimento da sua forma isolada, e de apesar do acréscimo do benefício de menor obstipação, pode em algumas situações assentar na presença da lactose como excipiente, não sendo assim elegível para pessoas com deficiência total ou parcial em lactase, enzima responsável por quebrar a lactose nos seus monossacarídeos, glucose e galatose, bem como pessoas com má absorção dos açúcares simples, antes enunciados. Soma a isso, a questão de ser uma opção terapêutica mais cara que a oxicodona e a morfina [67].

1.5 – Tapentadol

O tapentadol apesar de estar disponível em formulações de libertação imediata, as mesmas não estão indicadas no tratamento da dor crónica, havendo para tal as diferentes apresentações de 50mg, 100mg, 150mg, 200mg e 250mg de comprimidos de libertação prolongada tanto como medicamento de marca, Palexia Retard®, como de diferentes opções de medicamentos genéricos.

Esta substância ativa, não é considerada um opióide clássico, pois exerce a sua atividade analgésica, através de um duplo mecanismo de ação. Além de ser um agonista dos recetores opiodes μ , embora apresente uma afinidade menor para tais recetores do que a morfina, o tapentadol também interfere com o sistema noradrenérgico, sendo um inibidor da recaptação de noradrenalina, impedindo assim que esse neurotransmissor seja reabsorvido pelos neurónios pré-sinápticos. Consequentemente, a sua permanência na sinapse está aumentada e por isso mais noradrenalina fica disponível para ligação aos recetores noradrenérgicos pós-sinápticos. Neste contexto vai levar à ativação de adrenocetores α -2 pós-sinápticos, considerados como inibitórios, que portanto quando ativados pela noradrenalina tem o efeito de inibir ou reduzir a sinalização da dor nos neurónios nociceptivos espinhais (neurónios envolvidos na transmissão de sinais de dor da medula espinhal ao cérebro), ou seja, a ativação de adrenocetores α -2 pós-sinápticos, pelo aumento da noradrenalina nas sinapses espinhais, ajuda a diminuir a transmissão dos sinais de dor ao cérebro, resultando numa diminuição da perceção da dor. No entanto, o tapentadol, parece ter uma atividade moderada como inibidor da recaptação de noradrenalina e o seu efeito analgésico resulta, não de um efeito aditivo, mas sim do sinergismo destes dois mecanismos de ação do mesmo. A ação analgésica da DCI correspondente ao Palexia Retard® exclusivamente devida à própria substância ativa, visto que a mesma não possui metabolitos ativos, ao contrário de outros opiodes clássicos, como é o caso da morfina [44], [47], [71], [72], [73], [74]. Os metabolitos não ativos deste medicamento, resultam da extensa metabolização do mesmo. Cerca de 97% do fármaco é metabolizado, predominantemente por glucuronidação, reação efetuada pela enzima UGT, principalmente pelas isoformas UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7, que culminam no principal metabolito, o tapentadol-O-glucuronídeo. Para além disso, embora seja uma via minoritária, pode sofrer metabolismo oxidativo pelas isoenzimas CYP2C9 e CYP2C19 e originar o metabolito N-desmetil tapentadol (13%) e ainda pode sofrer reação de fase I pela CYP2D6 gerando o metabolito hidroxil-tapentadol (2%), que posteriormente sofrem também conjugação com o ácido glucurónico. Deste modo, pelo pouco contributo das vias oxidativas CYP 450 no fármaco está associado a um baixo risco de interações medicamentosas, bem como o elevado metabolismo por glucuronidação, que é um sistema com elevada capacidade/ baixa afinidade que não é facilmente saturável, pelo que é pouco provável a ocorrência de interações farmacológicas com importância clínica decorrentes de tal processo metabólico. Em virtude disso, o tapentadol parece apresentar vantagem em detrimento de outros analgésicos opioides, sendo uma opção mais segura e viável para indivíduos polimedicados, incluindo idosos [44], [71], [72], [73]. Não obstante, a eliminação do tapentadol e seus metabolitos é praticamente feita pela urina ($\approx$ 99%), pelo que em situações de compromisso renal, há que estar atento, podendo haver necessidade de ajuste de dose, para casos menos graves [71].

O tapentadol não deixa de ser um opióide e atuar nos recetores μ , pelo que as suas contra-indicações vão de encontro às anteriormente mencionadas para outros opiodes. Acrescem as precauções aquando da sua administração em doentes com patologias do trato biliar, incluindo a pancreatite

aguda e em doentes com lesões e tumores cerebrais, pois os agonistas dos recetores opiodes μ podem causar espasmo do esfíncter hepatopancreático (esfíncter de Oddi) e mascarar a evolução do quadro clínico de pacientes com danos cerebrais [71], [73]. Quanto a efeitos adversos, não há sinergismo dos mesmos (presumível pela duplicidade de mecanismos de ação), estão entre os seus principais efeitos adversos: náuseas, vômitos, tonturas e sonolência, mas os efeitos gastrointestinais são mínimos, principalmente a obstipação, e em diferentes estudos estes efeitos adversos foram inferiores aos de outros opiodes, como a oxycodona. Inclusive a rotação de opiodes fortes convencionais para o tapentadol devido à baixa tolerabilidade, levaram ao declínio na incidência de efeitos adversos que estavam na base da troca, comumente a obstipação. Assim sendo, devido às vantagens em termos de efeitos colaterais, eficácia analgésica comparável ou até superior, aos opiodes clássicos, morfina e oxycodona, relatada essa eficácia analgésica independentemente da etiologia da dor, bem como o seu perfil de segurança a longo prazo, com menor risco de abuso e menos sintomas de abstinência são todos pontos favoráveis à sua prescrição para o controlo da dor crónica, em detrimento de outros. [44], [47], [72], [73], [74]. Em contrapartida possui uma baixa disponibilidade oral, aproximadamente 32%, devido ao extenso metabolismo de primeira passagem. Além disso o seu custo é um pouco elevado, em relação a outras alternativas já mencionadas, e só recentemente é que começaram a surgir genéricos deste medicamento no mercado Português [71].

1.6 - Fentanilo

O fentanilo é um opióide sintético, com características de lipofilicidade, que não permitem a sua administração por via oral, mas que em contrapartida viabilizam a sua incorporação em várias formulações de “*Rapid Onset Opioids*”, comumente abreviados por ROO, que incluem as diferentes apresentações de comprimidos sublinguais e outras formulações de absorção através da mucosa oral, como comprimidos para chupar com aplicador e películas bucais. Tais formulações têm um início de ação rápido após administração, de poucos minutos (máximo de 15 minutos), mas também têm um limitado tempo de ação, pelo que estão indicadas em episódios súbitos e intensos de dor, que se manifestam em pacientes com dor crónica já controlada por medicamentos opiodes, ou seja, indicados para a dor irruptiva ou segundo estrangeirismos dor do tipo “*breakthrough*” [44], [47], [58], [75], [76]. Para o tratamento da dor crónica oncológica e não oncológica está disponível o fentanilo na forma farmacêutica de sistema transdérmico, sob nome comercial Durogesic®, mas já existem diversos medicamentos genéricos do mesmo, com formulações de 12 $\mu\text{g/h}$, 25 $\mu\text{g/h}$, 50 $\mu\text{g/h}$, 75 $\mu\text{g/h}$ e 100 $\mu\text{g/h}$, em que os sistemas são concebidos exatamente para libertar estas microgramas da substância ativa para a circulação sistémica, correspondendo isso em termos diários a 0,3 mg, 0,6 mg, 1,2 mg, 1,8 mg e 2,4 mg, respetivamente. Estes sistemas permitem uma cobertura analgésica de aproximadamente 72 horas, sendo necessário a substituição do adesivo transdérmico normalmente só após 3 dias. Contudo, em alguns pacientes pode haver a diminuição do efeito analgésico no terceiro dia, pelo que podem beneficiar da mudança do adesivo após 48 horas (2 em 2 dias). Acresce

a isso que pode ser aplicado mais de um adesivo transdérmico para doses maiores que 100µg/h após uma rotação opióide. O adesivo transdérmico, deve ser aplicado na pele intacta e não irritada, não sujeita a radiação, de preferência numa zona não pilosa, nas regiões planas do tronco ou parte superior dos braços, devendo haver rotatividade da zona de aplicação do novo sistema transdérmico, após remoção do anterior, podendo a aplicação ser precedida da limpeza do local de aplicação, somente com água, não usando sabão ou outros agentes de limpeza, que têm a possibilidade de irritar a pele, ou alterar as suas características e consequentemente interferir com a absorção do fentanilo. De encontro a isso, o aumento da temperatura da pele pode direcionar para um aumento da absorção da referida substância ativa, pelo que a exposição direta do local de aplicação do adesivo a fontes de calor externas, como solários, saunas, termas de águas quentes, entre outras, não deve ocorrer, e que indivíduos com febre também podem ter a sua absorção perturbada [44], [75], [77].

O efeito analgésico do fentanilo, deve-se ao facto do mesmo, tal como os outros analgésicos opiodes, ser agonista dos recetores opiodes μ , e a sua administração no sistema transdérmico permite uma taxa de libertação contínua e sem grandes oscilações nas concentrações séricas por um longo período de tempo, de modo que a administração por esta via leva à biodisponibilidade elevada do mesmo, com valores próximos dos 92%. Uma percentagem significativa do fentanilo vai sofrer metabolização hepática, pelo Citocromo P450, especificamente pela isoforma CYP3A4, quase exclusivamente a norfentanilo, um composto inativo. A possibilidade de interações, principalmente com inibidores desta isoforma, enfatizando a eventualidade do aumento das concentrações de fentanilo faz com que não seja recomendado o uso concomitante do sistema transdérmico e medicamentos capazes de inibir a isoforma CPY3A4 [44], [75], [76], [77].

Este opióide, administrado transdermicamente parece apresentar, pelo menos em relação à morfina de libertação prolongada, menos efeitos adversos, desde logo obstipação e sonolência, e provocar menos efeitos eméticos (náuseas e vômitos) [75], [78]. A diminuição destes últimos efeitos adversos é um dos benefícios da administração dos opiodes analgésicos por via transdérmica, para além de obviamente fornecerem uma analgesia duradoura. Não obstante, parece que a administração por via transdérmica está associada a um menor risco de dependência em comparação com a via oral [75], [78]. Contudo, não é recomendado a sua utilização em pacientes virgens no uso de opiodes, e apesar de constituir uma alternativa segura aos analgésicos de administração oral, a utilização dos analgésicos opiodes transdérmicos, não só o fentanilo como a buprenorfina que vai ser exposta a seguir, devem ser guardados para pacientes com situações de perda de via oral, má tolerância (induzida essencialmente por problemas gastrointestinais) ou má adesão à terapêutica com analgésicos orais [47], [75].

1.7 - Buprenorfina

A buprenorfina é um analgésico opióide com propriedades farmacodinâmicas únicas. Consegue ser um agonista parcial dos recetores opiodes μ , agonista dos recetores opiodes δ e antagonista dos

recetores opíodes κ . Apresenta uma alta afinidade para os recetores μ , mais elevada que na maioria dos opíodes comumente utilizados (morfina e oxícodona), para além de que esta substância ativa, apresenta uma lenta taxa de dissociação da ligação aos recetores μ , permitindo assim o bloqueio da ligação de outros opíodes, tendo também a capacidade de deslocar dos recetores opíodes μ , agonistas fortes como a heroína. Devido a todas estas particularidades, a buprenorfina não só é usada no tratamento da dor, para o qual foi aprovada primeiro, mas a sua formulação em comprimidos sublinguais tem como principal indicação terapêutica, o tratamento de substituição da toxicod dependência em adultos e jovens com mais de 15 anos, no âmbito de um programa detalhado de acompanhamento terapêutico. Porém, as diferentes apresentações de comprimidos sublinguais de buprenorfina também podem ser utilizadas para o tratamento da dor irruptiva [44], [47], [75], [79], [80]. Para a dor crónica oncológica, em maior instância, mas também para a dor crónica não oncológica, estão direccionados para o tratamento das mesmas, os sistemas transdérmicos de buprenorfina, disponíveis em Portugal, tanto como medicamentos genéricos de diferentes titulares de introdução no mercado, como medicamento de marca, o Transtec®, nas dosagens de 35 $\mu\text{g/h}$, 52,5 $\mu\text{g/h}$ e 70 $\mu\text{g/h}$ correspondendo, respetivamente a uma dose diária de 0,8 mg, 1,2 mg e 1,6 mg, mantendo a buprenorfina o seu poder analgésico por um período aproximado de 96 horas, ou seja, 4 dias, pelo que no máximo deve ser substituído após esse período. Uma forma de facilitar a sua utilização é o estabelecimento de intervalos regulares, de substituição duas vezes na semana, exemplificando, a aplicação do adesivo transdérmico sempre ao domingo de manhã e na quarta feira à noite. Contudo, é citado que para alguns medicamentos genéricos de buprenorfina de administração transdérmica há a necessidade da substituição dos adesivos a cada 3 dias. A dose máxima recomendada é de 140 $\mu\text{g/h}$, ou seja, o correspondente a dois sistemas transdérmicos, a verdade é que mesmo para dosagens mais baixas, não devem ser aplicados mais que dois adesivos simultaneamente, sendo que essa mesma aplicação deve seguir as orientações de aplicação mencionadas para os sistemas transdérmicos de fentanilo [44], [47], [75], [81].

Quanto à biotransformação desse fármaco, a mesma ocorre no fígado pela CYP3A4, a norbuprenorfina, também designada por N-dialquilbuprenorfina e por diferentes isoformas da UGT resultam, metabolitos conjugados glucoronídeos (buprenorfina-3-glucoronido e norbuprenorfina glucoronido). A eliminação da substância ativa é feita na forma inalterada nas fezes, em cerca de dois terços da mesma, enquanto que um terço da mesma é eliminada como conjugados da própria buprenorfina, e também como conjugado da forma resultante da sua metabolização oxidativa, ambos já mencionados [44], [58], [75], [81].

A buprenorfina, após administração transdérmica tem uma biodisponibilidade elevada e atinge concentrações sanguíneas semelhantes ao fentanilo transdérmico. Estes fármacos compartilham os benefícios e a aplicabilidade reservada para certas situações, por serem administrados por via transdérmica, tendo ambos estes aspetos já sido referidos para o fentanilo transdérmico pelo que se dispensa a repetição do mesmo [47], [58], [75].

Tema 2 – O paradigma da leptina no tratamento da obesidade

2.1 – Contextualização

Segundo a OMS a obesidade é uma doença multifatorial complexa definida pelo excesso de gordura acumulada no organismo sendo resultado de um balanço positivo sustentado [82], [83]. Normalmente a obesidade é determinada através de parâmetros antropométricos incluindo o perímetro abdominal, medida expressa pelo Índice de Massa Corporal (IMC), valor que corresponde à divisão do peso do indivíduo pelo quadrado da sua altura, sendo, portanto, o valor acompanhado das unidades kg/m^2 . Embora não forneça uma medida direta da adiposidade é bem reconhecido na prática clínica e, para grande parte das pessoas, existe uma correlação entre o IMC, a gordura total e o tecido adiposo abdominal. Os valores padrão estabelecidos para o excesso de peso correspondem a um IMC maior ou igual a $25\text{kg}/\text{m}^2$: obesidade de classe 1 ou leve, obesidade de classe 2 ou moderada, obesidade de classe 3 ou severa, cujos intervalos do IMC corresponde de $30\text{--}34,9\text{kg}/\text{m}^2$, $35\text{--}39,9\text{kg}/\text{m}^2$ e maior $40\text{kg}/\text{m}^2$, respetivamente [82], [84].

Esta doença crónica multifatorial está associada e aumenta o risco de desenvolvimento de outras doenças, tais como doenças cardiovasculares, treze tipos de cancro, diabetes mellitus tipo 2 e doenças respiratórias, como apneia obstrutiva do sono, entre outras, presentes na figura 2 [82], [83].

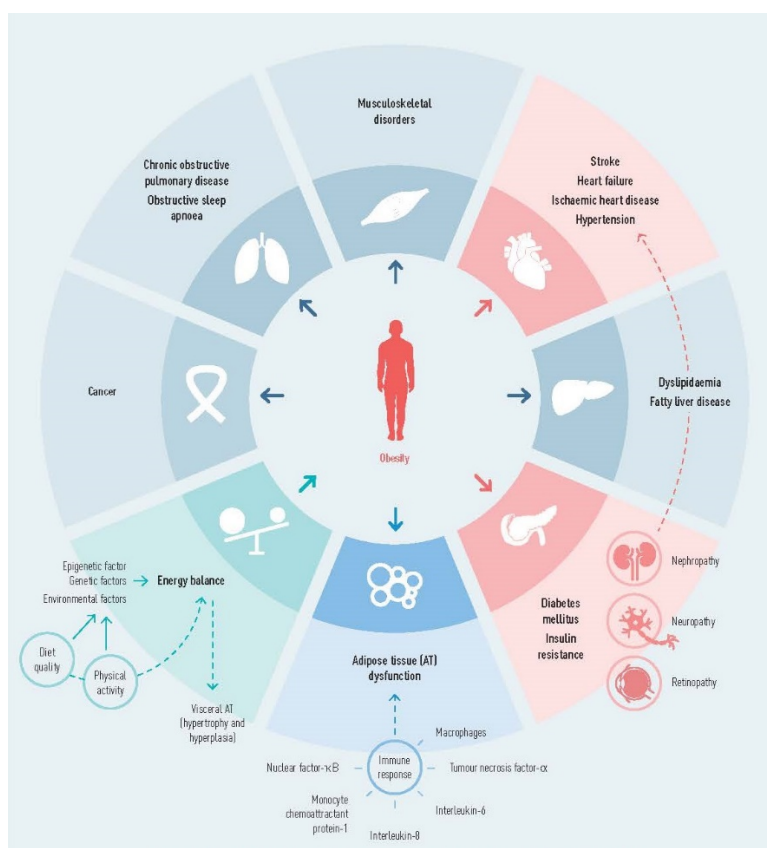


Figura 2 – Doenças associadas à obesidade. (Adaptado de WHO European Regional Obesity Report 2022: World Health Organization).

Desta forma, o excesso de peso e consequentemente a obesidade, são um dos principais fatores de risco para a mortalidade e incapacidade na região Europeia, incluindo para Portugal. Segundo dados de 2019 da *Global Burden Disease*, o excesso de peso e obesidade contribuíram para cerca de 9% da mortalidade e 7% do total de anos vividos com incapacidade (YLDs - Years Lived with Disability) no país. Já em 2016, segundo estimativas da OMS, a prevalência de excesso de peso e obesidade em adultos era de 57,5% e 20,8%, respetivamente, percentagens inferiores à média dos restantes países da região Europeia da OMS. Contudo, estes valores agravaram com a pandemia COVID-19 e segundo o relatório “WHO European Regional Obesity Report 2022”, na região Europeia o excesso de peso e obesidade afetam cerca de 60% dos adultos e uma em cada três crianças vive acima do peso ou com obesidade [82], [85]. Estas estatísticas são especialmente preocupantes em relação às crianças, pois está bem documentado que experiências de vida precoces afetam o peso e o estado de saúde em geral, no decurso das diferentes etapas da vida. Logo, está estabelecido que uma abordagem para melhorar a nutrição, nos primeiros anos de vida é crucial, a qual a par do incentivo da prática da atividade física contribuem para a prevenção de doenças no futuro. A própria obesidade quando adquirida na infância, tende a persistir na adolescência e, posteriormente, na vida adulta. Realmente, nos primeiros anos de vida, a nutrição das crianças é influenciada, pelo regime alimentar dos progenitores e restante família, por conseguinte, famílias sob ambientes obesogénicos, expõem a sua descendência ao mesmo, havendo nesse âmbito discrepâncias socioeconómicas, com as famílias de baixo rendimento a oferecerem aos filhos, mais frequentemente, comidas vazias em nutrientes, altamente processadas e com elevado teor de sal, gorduras e açúcares, em detrimento de escolhas saudáveis, como legumes e frutas. Isto deve-se ao facilitismo de preparo, alta e rápida disponibilidade dessas comidas ultra processadas, bem como o seu reduzido custo, o qual muitas vezes é menor do que o custo dos alimentos saudáveis, desencorajando assim os hábitos alimentares nutritivos. A realidade é que, atualmente, estamos cada vez mais sujeitos a ambientes que promovem o ganho de peso, entre os quais, a disponibilidade de formas passivas de entretenimento tais como, jogar vídeo jogos, usar dispositivos eletrónicos, ver televisão, ações estas que contribuem para o sedentarismo. A própria urbanização, contribui para a redução da atividade física, quer por reduzir a presença de espaços verdes, sem oferecer alternativas salubres, como ciclovias ou zonas pedonais, proporcionando cada vez mais uma maior dependência dos veículos motorizados, quer sejam próprios ou transportes públicos. Não obstante, destacar a contribuição do marketing de produtos pouco nutritivos com que somos bombardeados todos os dias, por exemplo uma forma fácil deste é a conceção de descontos do género: se comprar dois tem 25% de desconto ou simplesmente a publicidade em outdoors, nas redes sociais, através dos dispositivos eletrónicos, nas aplicações de entregas, com um só clique compra prontamente e sem esforço a dita “fast-food”, sem ter de sair de casa, neste caso está a aliar o sedentarismo a uma alimentação inadequada [82], [86]. Estes dados são extremamente preocupantes e é necessário encontrar rapidamente soluções para este problema de saúde pública.

Porém, dado o baixo sucesso com intervenções dietéticas, a longo prazo, surge a possibilidade de cirurgia bariátrica que acarreta risco, não sendo elegível a todas as pessoas devido às mesmas apresentarem valores fora dos limites de IMC recomendados ou comorbilidades que elevam demasiado risco para esta intervenção. A cirurgia bariátrica pode não ter a eficácia desejada pois muitos pacientes reganham o peso, porque a grande maioria tem dificuldade em alterar o seu estilo de vida e os seus hábitos alimentares. A reduzida gama de medicamentos para a obesidade, os quais com eficácia modesta e altos efeitos adversos, que até levou à retirada de alguns destes fármacos do mercado, como a sibutramina. Devido a todos estes fatores urge a necessidade de novas abordagens terapêuticas que potencializem a perda de peso significativa com diminutos efeitos adversos [87]. Nesta busca a indústria farmacêutica sugere como nova abordagem a neuro hormonal com utilização de hormonas peptídicas que têm papéis fisiológicos na regulação da ingestão alimentar e peso corporal. Concretamente, uma destas hormonas peptídicas é a leptina que regula a ingestão alimentar, a massa corporal e podia ser promissora no tratamento da obesidade. Contudo, parece que a resistência à leptina é um fator preponderante na obesidade pelo que será desenvolvido o paradigma da leptina na obesidade e no seu tratamento, começando por caracterizar o presente péptido, os seus mecanismos fisiológicos e assim perceber a sua implicação quer na obesidade quer no seu tratamento [87].

2.2 – Leptina e a sua sinalização

A leptina é uma hormona peptídica, constituída por 167 aminoácidos, [88], [89] atua interagindo com o sistema nervoso e em maior instância, também com o sistema imunológico para desencadear respostas que regulam a ingestão alimentar, o peso corporal, a homeostase energética, essencialmente, estando também envolvida na lipólise, angiogénese e repostas imunes pró inflamatórias [90], [91].

Esta hormona é maioritariamente produzida no tecido adiposo branco, o qual foi durante muito tempo considerado inerte, mas atualmente está estabelecido como produtor de adipocitocinas com relevo para a adipocitocina do presente tema, a leptina, mas também outras como a adiponectina e até adipocitocinas pró-inflamatórias como interleucina-6 (IL-6), o fator de necrose tumoral α (TNF- α) que estão envolvidos em números processos fisiológicos. Embora o tecido adiposo branco seja a maior fonte de leptina, níveis relativamente baixos, podem ser produzidos por outros tecidos, como músculo esquelético, cérebro, estômago ou placenta, mas associados a ações mais locais e ainda pode ser sintetizada em locais onde estão expressos os seus recetores [90], [91], [92], [93]. Os níveis circulantes de leptina estão diretamente relacionados com a quantidade de tecido adiposo, havendo maior libertação desta hormona pelos depósitos subcutâneos do tecido adiposo branco do que dos depósitos viscerais do mesmo. Deste modo, as concentrações plasmáticas tendem ser mais elevadas em mulheres do que em homens [89], [90], [91], [93].

Essa adipocitocina é produto do gene Ob também designado por gene LEP e desde logo a sua libertação, em primeira instância, está dependente da taxa de transcrição e tradução do mesmo [88], [89], [91]. A expressão de leptina e os níveis circulantes variam consoante o estado nutricional, apresentando para além disso uma oscilação circadiana, sendo a noite e o início da manhã, as alturas em que se observam valores mais elevados [91]. De facto, a secreção e os níveis circulantes, desta hormona peptídica estão diminuídos em jejum ou situações de perda de peso, enquanto na presença de alimentos estão aumentados [89], [91]. Contudo, vários fatores metabólicos endocrínicos podem também regular a expressão e secreção de leptina, sendo a mesma suprimida pela ativação dos recetores β -3 adrenérgicos, pela exposição ao frio e uma série de hormonas, tais como hormona de crescimento, da tiróide e também os androgénios parecem contribuir para a redução dos níveis circulantes. Em contrapartida glicocorticoides induzem a expressão do gene Ob, níveis elevados de insulina estimulam a secreção de leptina parecendo que existe uma relação diretamente proporcional entre os níveis destas duas hormonas, provavelmente, entre outros motivos, por partilharem uma via de sinalização PI3K. Para além disso, outros compostos parecem contribuir para o aumento dos níveis desta adipocitocina como é o caso dos estrogénios [88], [91], [92].

Após entrar na circulação, a leptina alcança o cérebro através da barreira hematoencefálica (BHE), por um transporte passivo e saturável, atuando essencialmente a nível do hipotálamo para inibir a ingestão alimentar e aumentar o gasto energético [86], [89], [94]. Esta adipocitocina atua sobre diferentes neurónios no núcleo arqueado, inibindo péptidos orexigénicos, nomeadamente, *agouti-related peptide* (AgRP) e o neuro péptido Y (NPY) e estimulando péptidos anorexigénicos, tais como, transcritos relacionados com a cocaína e anfetaminas (CART) e pro-opiomelanocortina (POMC). Esse último é clivado na hormona estimuladora de α -melanócitos (α -MSH) que ativa recetores de melanocortina 4 (MC4R) no núcleo paraventricular, potencializando o sinal de saciedade e suprimindo o apetite [86], [88], [90], [92]. A leptina atua através da ligação aos seus recetores (LepR) que são recetores transmembrana com estrutura semelhante à família de citocinas de classe I, estando descritas seis isoformas denominadas de LepRa-LepRf, que diferem no comprimento intracelular sendo classificadas como isoformas curtas ou longas. A isoforma LepRb é a mais longa e está amplamente expressa no núcleo arqueado, contém três resíduos de tirosina altamente conservados (TYr985, TYr1077, TYr1138) necessários para a sinalização eficiente da leptina [86], [91], [92], [95].

A ligação da leptina ao recetor induz uma mudança de conformação que promove a ativação da Janus quinase 2 (JAK2) associada. Esta ativação permite a fosforilação dos resíduos de tirosina altamente conservados do LepRb e da própria JAK2 e assim cada fosforilação do resíduo tirosina é capaz de recrutar, a jusante, um conjunto de moléculas para ativar sinais específicos da leptina. A principal via de sinalização recrutada é a via JAK2/STAT3 através da fosforilação do Tyr1138 que permite a ligação do Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 3 (STAT3) que posteriormente migra como dímeros para o núcleo, onde regula a expressão de diferentes genes que medeiam as ações da leptina,

concretamente, regula positivamente o POMC e inibe a expressão dos genes AgRP e NPY. Vai também regular de forma positiva a expressão do gene supressor da sinalização de citocina 3 (SOCS3), sendo que este último atua como regulador negativo da sinalização JAK2/STAT3. Essa alça de feedback negativo, é conseguida pela ligação do SOCS3 à JAK2 e ao resíduo Tyr985, mas também pela inibição direta da fosforilação da JAK2, pela proteína tirosina fosfatase 1B (PTP1B), outro potente inibidor da sinalização da leptina. O resíduo Tyr985 para além de estar envolvido na retroalimentação, recruta a proteína tirosina fosfatase 2 (SHP2) e dessa forma envolve-se na ativação das vias quinase ativada por mitógeno (MAPK)/ quinases reguladas por sinal extracelular (ERK), as quais medeiam a homeostase energética, e demonstraram efeitos como a diminuição do apetite e peso corporal. Já o resíduo Tyr1077 fosforilado pela JAK2 recruta o Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 5 (STAT 5), que é um importante mediador da ação da leptina na homeostase, mas essencialmente na reprodução. Várias outras vias de sinalização podem ser induzidas pela leptina, por exemplo ainda por via JAK2 e através do recrutamento de substrato recetor de insulina (IRS), vai ativar uma cascata de sinalização da fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K), que é essencial para a regulação da homeostase da glucose e para a ação da leptina na ingestão alimentar. Para além disso, a ligação da leptina também regula a atividade da proteína quinase ativada por AMP (AMPK), suprimindo a sua atividade a nível cerebral, levando à regulação da ingestão calórica. A exposição da sinalização da leptina, acima abordada é parcialmente esquematizada na Figura 3, de forma a elucidar melhor a atuação desta adipocitocina a nível molecular [86], [90], [91], [92], [95].

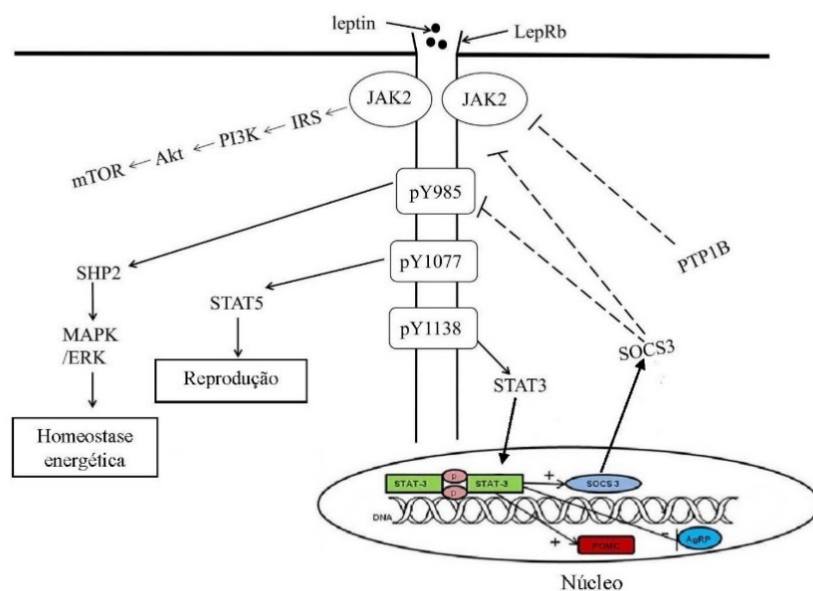


Figura 3 – Sinalização da leptina (adaptado da figura 1, do artigo “Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise” e Figura 2, do artigo “Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication”).

2.3 - Leptina no tratamento da obesidade

Como já foi referido anteriormente a obesidade resulta de um balanço energético positivo sustentado, onde está instalado um desequilíbrio entre a quantidade de calorias consumidas e a quantidade das mesmas gastas, que prorrogado no tempo, proporciona o aumento de peso e acumulação de gordura corporal [84]. Pelo que, teoricamente, um fármaco perfeito para o combate desta doença crónica multifatorial, enveredaria por uma ou ambas as abordagens que visam reduzir o referido desequilíbrio, sendo elas: a diminuição da ingestão de calorias e/ ou o aumento do consumo de energia. Como tal, a descoberta da leptina, trouxe um entusiasmo frenético, pelo pensamento que tal hormona poderia ser a chave para o tratamento da obesidade, exatamente por ser capaz de reduzir a ingestão alimentar e conduzir à perda de peso. Na realidade, em vários estudos, tanto em roedores, quanto em humanos obesos, com deficiência congénita de leptina, a administração exógena de leptina foi eficaz reduzindo o aporte calórico e o peso corporal. Contudo, os casos de obesidade causada por uma deficiência congénita completa (recessiva) de leptina ou pela deficiência heterozigótica da referida hormona são raros correspondendo concretamente a 5-6 % do total de obesos e traduzem níveis nulos ou baixos de leptina [86], [89], [92], [96]. Na deficiência congénita recessiva ou heterozigótica podem estar mutações no gene que codifica a expressão de LepR, embora a mutação nesse único gene esteja associada a uma prevalência de obesidade monogénica em apenas 3% das crianças, tendo as mutações no gene LEP, que codifica a expressão de leptina, uma maior relevância clínica que as mutações no gene que codifica a expressão dos recetores [89], [92]. De facto, vários dados têm demonstrado que a deficiência em leptina é tratada com a administração de leptina humana recombinante, mas para além disso, a mesma também tem sido eficaz em pacientes com níveis baixos de leptina e em outras doenças como a lipodistrofia (caracterizada por anormalidades no tecido adiposo), anorexia nervosa e amenorreia hipotalâmica [88], [91], [93].

No entanto, a maioria da obesidade é poligénica e multifatorial, contando com a interação entre diferentes variáveis, incluindo os estilos de vida. Normalmente, quando nos referimos a indivíduos obesos, às vezes designados por “obesos comuns” estamos a falar dessa obesidade, que por lógica, visto já ter sido mencionado anteriormente, a leptina é secretada de forma proporcional ao tecido adiposo branco. Assim sendo, indivíduos obesos possuem altos níveis de leptina circulantes, porém, paradoxalmente, estes indivíduos permanecem obesos o que acaba por refletir um estado de resistência à leptina [90], [94]. Efetivamente a monoterapia com leptina recombinante é totalmente ineficaz na redução da perda de peso corporal em camundongos obesos induzidos por dieta, bem como em humanos obesos hiperleptinêmicos, associados a uma perda da resposta da leptina, ocorre uma diminuição da sinalização da leptina, a qual é definida com a resistência à leptina pois, a mesma não suprime a ingestão alimentar e o peso corporal [88], [95] [96].

Tendo em conta o exposto, foi descartada a ideia de administrar leptina exógena, como composto único, para o tratamento da obesidade. Embora os mecanismos de ação que conduzem à resistência à leptina sejam ainda incertos, surge a possibilidade do tratamento para esta doença se basear no

aumento da sensibilização da leptina e na reversão da resistência a esta hormona peptídica. Parece que estes mecanismos de resistência incluem a diminuição do transporte de leptina para o cérebro através da BHE, a sobre ativação de sinais inibitórios da sinalização da leptina, a própria hiperleptinemia, defeito no trânsito de LepR, *stress* ao nível do retículo endoplasmático, entre outros. Os quais constituem vias de investigação e vão ser expostos a seguir mencionando possíveis compostos que podem atuar a estes níveis. Várias abordagens usando a leptina foram testadas e apresentaram algum sucesso, contudo, até agora nenhuma delas levou a aplicações clinicamente relevantes [90], [91], [92], [94], [96].

2.4 - Prováveis mecanismos de resistência à leptina como potenciais alvos farmacológicos

Como mencionado anteriormente, os prováveis mecanismos de resistência à leptina não estão totalmente clarificados. Porém, vão ser subdivididos abaixo, e serão mencionados, para cada um deles, dados que corroboram o seu envolvimento na resistência e a sua aplicabilidade, recorrendo a diferentes estratégias, para serem considerados como alvos terapêuticos, os quais são representados na figura 4.

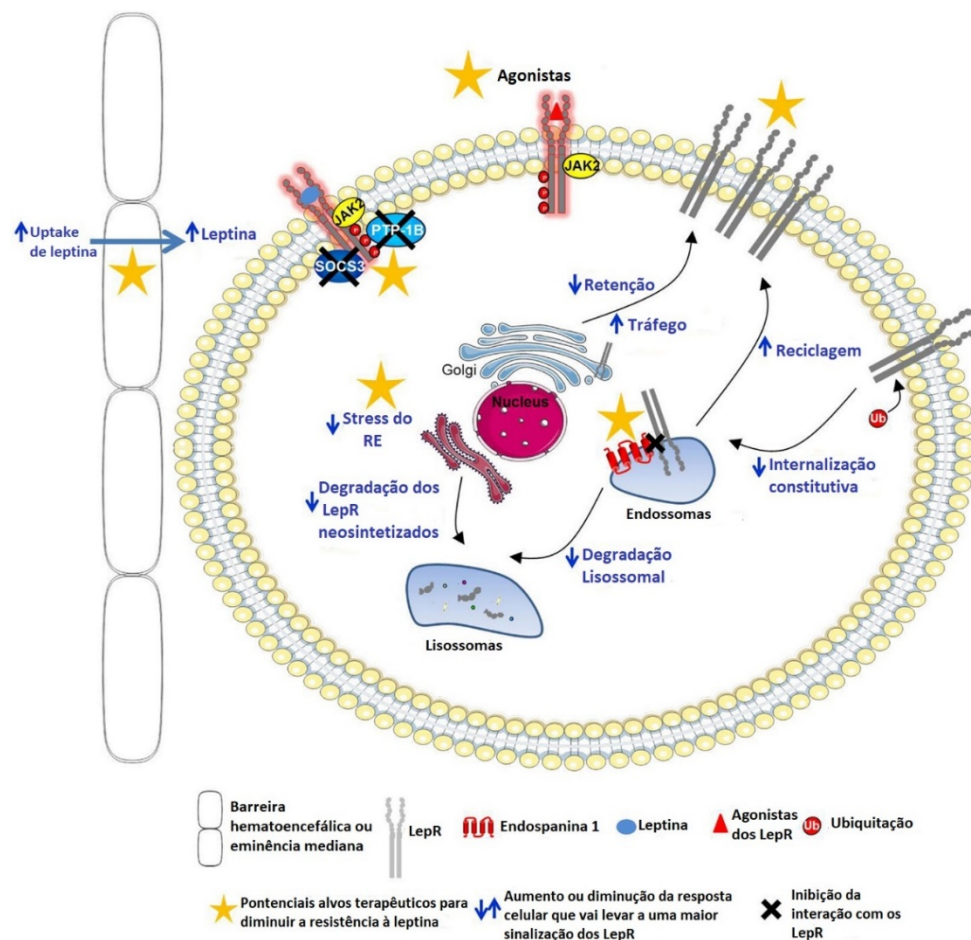


Figura 4 – Potenciais alvos terapêuticos para a reversão da resistência à leptina. (Adaptado da figura 2 do artigo “New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity”).

2.4.1 - Diminuição da disponibilidade de leptina no cérebro por transporte prejudicado na BHE

Vários estudos corroboram que a resistência à leptina possa estar associada a um defeito no transporte de leptina através da BHE, nomeadamente, resultados em ratos com obesidade induzida por dieta demonstraram que estes animais tiveram a capacidade de responder à leptina administrada centralmente, diminuindo a ingestão alimentar, mas isso não se verificou na administração periférica de leptina. Em outros estudos, esse defeito é notório por uma diminuição da relação entre Líquido Cefalorraquidiano (LCR)/leptina sérica ser 4 a 5 vezes menor em obesos que em indivíduos magros. Para além disso, existem estudos indicando que a não atuação da leptina se deve a uma diminuição de aproximadamente 35% na permeabilidade da BHE. Não obstante, a obesidade, devido a proporcionar um ambiente pró-inflamatório, pode causar mudanças prejudiciais na integridade das células da BHE, independente dos mecanismos de transporte, agravando a situação patológica, nomeadamente pela perda de tanócitos. Estes últimos, são células gliais especializadas da eminência mediana, que não têm BHE típica, mas que também parecem estar envolvidas no transporte de leptina através dos seus capilares fenestrados, concretamente os pés dos tanócitos absorvem a leptina plasmática que é transportada até aos capilares fenestrados, próximos aos neurónios, onde estão expressos os LepR, antes de ser libertada no LCR. Também houve sugestões por parte de alguns investigadores, que o transporte prejudicado de leptina na BHE, ocorre devido a uma expressão alterada das isoformas curtas LepRa e LepRc na BHE e no plexo coróide, mas esse aspeto é controverso [92], [94], [96]

A verdade é que o próprio transporte da leptina, através da BHE, é envolto em muita neblina, não estando totalmente elucidado, e estudos mais recentes até sugerem que este não seja um mecanismo de resistência à leptina, por não estar danificado em algumas situações de resistência à leptina [95]. Porém, a esmagadora maioria das evidências, tendo algumas já sido expostas acima, leva a crer que sim, é um dos mecanismos de resistência, e que está diminuído em indivíduos hiperleptinêmicos, pelo que a terapêutica alvo visa o aumento da entrada e captação seletiva da leptina no cérebro, sem perturbar a integridade geral da BHE. Para tal, foram sugeridas como potenciais terapêuticas análogos da leptina ou novos agonistas dos LepR com maior permeabilidade na BHE, e que até têm demonstrado, pelo menos em estudos em camundongos obesos induzidos por dieta, alguma contribuição vantajosa, exemplificando um análogo da leptina com uma porção carbohidrato e outros análogos, outras com modificações, como a adição de copolímeros aumentaram o transporte para o cérebro e a perda de peso nesses animais [94], [96]. Em contrapartida, nem todas as abordagens para aprimoração do tempo de semi-vida (leptina endógena têm uma semi-vida, muito curta), solubilidade e capacidade de penetração na BHE tiveram uma contribuição modesta, concretamente a adição do PEG à leptina, aumentou a sua semi-vida, mas não permitiu que a mesma atravessasse a BHE que era o mais importante [94], [96].

Pelos resultados obtidos, novos análogos de leptina e agonistas dos LepR parecem ser pontos de exploração a considerar nessa temática, não obstante a procura pela deslindação dos mecanismos

pelo qual o cérebro “puxa” a leptina para si pode proporcionar um melhor entendimento e abrir novos horizontes, incluindo alternativas terapêuticas e alvos antes não equacionados.

2.4.2 - Sobreativação de sinais inibitórios da sinalização da leptina

Como já foi referido anteriormente, o *feedback* negativo na sinalização da leptina é conseguido, essencialmente, por duas moléculas a SOCS3 e a PTP1B. A SOCS3 resulta da expressão que é induzida pela ativação da via JAK2/STAT3 e vai atuar inibindo a fosforilação do resíduo Tyr 985 e inibição da fosforilação e consequente ativação da própria JAK2, imprescindível para que o processo de sinalização da leptina prossiga à jusante. Devido a essas funções, a sobreexpressão de SOCS3 está associada à resistência à leptina, sendo isso respaldado por estudos onde animais de laboratório geneticamente modificados sobreexpressando SOCS3, mostraram um prejuízo da sinalização STAT3, associado a um aumento do peso corporal, massa gorda e ingestão alimentar. Em contrapartida, mas reforçando o papel da SOCS3 na resistência à leptina, modelos animais com deleção ou mutação na região do LepR, levando alterações das interações da SOCS3, mostraram aumento da sensibilidade à leptina, diminuição da ingestão alimentar e perda de peso à obesidade induzida por dieta. Todavia, ainda não foram desenvolvidos inibidores de SOCS3, mas não deixa de ser uma estratégia válida, que requer futura exploração [89], [90], [94], [96].

Quanto à molécula, PTP1B, a mesma liga-se e desfosforila a JAK2, inibindo a sinalização de leptina a jusante e sabe-se que a deleção de PTP1B exerce efeitos positivos sobre a sensibilidade à leptina, diminuindo o peso corporal e a massa gorda e também melhorando a homeostase da glucose em obesos induzidos por dieta. Contrastando a isso, o aumento da expressão de PTP1B, está associado à resistência à leptina. Devido a estes dados, a busca de inibidores de PTP1B para o uso em indivíduos obesos tem sido levada a cabo por várias farmacêuticas, e nesse percurso investigativo derivados da tiazolidinediona têm demonstrado capacidade de suprimir o peso corporal e melhorar o perfil lipídico circulante em camundongos sujeitos a uma dieta hiperlipídica. Para além desses, chegou-se a um inibidor alostérico e seletivo da PTP1B, a trodusquemina. Este inibidor, atualmente em ensaios clínicos de fase II para o tratamento da obesidade e diabetes, é capaz de atravessar a BHE e demonstrou capacidade de reduzir a ingestão alimentar, massa gorda e peso corporal em camundongos com obesidade induzida por dieta [90], [94], [96].

Considerando a implicação de reguladores negativos na sinalização da leptina, o uso de inibidores de SOCS3 e PTP1B representa uma opção interessante para a restauração da resposta da leptina. Contudo, um dos grandes desafios no desenvolvimento para aplicabilidade clínica, de tais inibidores diz respeito à sua seletividade de forma a ser mais específico para a inibição ao nível da homeostase energética e não interferir na sinalização de leptina que está mais direcionada para outras vertentes, especificamente na reprodução [97].

2.4.3- Hiperleptinemia

Os níveis elevados de leptina circulantes, ou seja, hiperleptinemia, estão presentes na obesidade, uma vez que, a hormona em questão é secretada proporcionalmente à massa gorda. Isso pode conduzir à rápida saturação do transporte de leptina na BHE, levando à resistência desta hormona.

Zhao et al, utilizando anticorpos neutralizantes de leptina em diversos modelos de camundongos, mostraram que a diminuição parcial dos níveis de leptina tem sido associada à restauração da sensibilidade à leptina no hipotálamo, ao aumento da sensibilidade à insulina e à existência de maior eficácia na redução do ganho de peso. Estes estudos investigaram uma nova estratégia antiobesidade que consiste no tratamento com anticorpos anti-leptina humana (hLep2, hLep3, hLep5), onde o hLep3 demonstrou uma poderosa eficácia na redução do peso. De facto, perante estes dados, o autor sugere que a melhoria da resposta à leptina, como consequência da diminuição parcial dos níveis desta hormona, representa uma nova e promissora terapêutica para o tratamento da obesidade [89], [90].

2.4.4- Tráfego de LepR

A redução do transporte de LepR até à superfície celular e/ou o aumento da internalização dos mesmos recetores por endocitose resulta numa diminuição de LepR disponíveis à superfície da membrana plasmática, podendo isso contribuir para uma resistência à leptina. De facto, os LepR exibem um alto grau de internalização constitutiva, o qual é independente da ligação do ligando (leptina), contribuindo para esta propriedade, entre outros fatores, a presença de dois resíduos de lisina na região intracelular do LepR, indispensáveis para que ocorra a endocitose. Não obstante, estes recetores apresentam uma baixa taxa de reciclagem. Acresce a isso que parte considerável dos novos recetores sintetizados tendem a ficar retidos na rede Trans-Golgi (uma região específica dentro do complexo de Golgi, localizada na parte mais próxima da membrana plasmática, que atua como ponto crucial na regulação do tráfego intracelular de moléculas). Todas estas situações (internalização constitutiva, retenção intracelular na via de biossíntese e baixa taxa de reciclagem), diminuem a expressão de recetores na membrana plasmática. Apenas cerca de 5% a 25% dos LepR estão presentes na superfície da membrana, pelo que naturalmente a sensibilidade à leptina e consequentemente a sinalização da mesma estarem reduzidas, ou seja, defeitos no tráfego de LepR contribuem para a resistência à leptina [91], [94], [96].

Desta forma, coloca-se a possibilidade que o aumento da disponibilidade dos LepR na membrana seja viável na reversão da resistência à leptina. Naturalmente, a presença dos LepR na superfície membranar e a sua habilidade de ligação à leptina, é afetada pela forma como o recetor de leptina interage com as proteínas que controlam e influenciam o seu transporte dentro das células. Em estudos recentes foi identificada uma ubiquitina ligase, a RNFA1, que controla o trânsito de LepR e aumentam a reciclagem dos mesmos recetores na membrana plasmática [96]. Também foi identificada, a endospantina 1, que regula o tráfego de LepR e a sua expressão membranar dos

mesmos, retendo uma quantidade significativa dos mesmos em compartimentos intracelulares. Assim sendo, o silenciamento da proteína endospamina 1 poderá ser útil, e de facto alguns estudos mostraram que essa técnica de manipulação genética em camundongos obesos, ao nível no núcleo arqueado do hipotálamo, foi capaz de aumentar até duas vezes a expressão de LepR à superfície, o que foi suficiente para aumentar a fosforilação da STAT3 induzida por leptina. Desta forma reverter a resistência à leptina e travar o desenvolvimento ou diminuir a obesidade, indica que a capacidade de mobilizar LepR de reservatórios intracelulares pode afetar a resposta à leptina, de modo que essa demonstração abre caminho para uma nova abordagem terapêutica na obesidade [92], [96].

Um aprofundamento destes estudos, principalmente do mecanismo de atuação concreto da RNFA1 e da endospamina 1 são requeridos, bem como a exploração de outras moléculas envolvidas nos processos celulares que condicionam a redistribuição de LepR, sem afetar a sua neossíntese, para sua futura utilização no tratamento da obesidade [96].

2.4.5- Stress no retículo endoplasmático

O retículo endoplasmático, doravante RE é um organelo responsável pela regulação da síntese, do enovelamento, da maturação e do transporte de proteínas. Uma alteração da função adequada do RE, desencadeia um estado de *stress*, ou seja, o *stress* do RE ocorre quando há acumulação de proteínas desdobradas ou mal dobradas neste organelo. Na realidade, o *stress* do RE parece estar associado a várias doenças metabólicas, incluindo a obesidade. Já tendo sido demonstrado que compostos como o colesterol e os ácidos gordos livres são capazes de induzir tal sobrecarga no organelo em questão. Estudos em modelos animais com obesidade, reportam que um aumento do *stress* do RE no hipotálamo, está associado ao desenvolvimento da resistência à leptina, pela supressão da sinalização da leptina [91], [94], [96].

Assim a redução do *stress* do RE pode ser uma abordagem para melhorar a resistência à leptina. Uma aposta promissora nessa vertente de redução do *stress* do RE é a utilização de *chaperones* químicas, que são compostos moleculares que aumentam a funcionalidade do RE e são capazes de reduzir o acúmulo e a agregação de proteínas mal dobradas. Dentro destas *chaperones* químicas, destacar duas moléculas com aprovação pela agência reguladora dos medicamentos nos Estados Unidos da América, a *Food and Drug Administration* (FDA), o 4-fenilbutirato, que também está disponível em Portugal sob a forma de um sal, o fenilbutirato de sódio, cuja indicação terapêutica assenta na sua utilização para o tratamento de distúrbios no ciclo da ureia e o ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA), que têm sido usadas para reduzir o stress do RE e que mostraram em camundongos obesos induzidos por dieta reverter a resistência à leptina, com a redução da ingestão alimentar e do peso corporal [94], [96], [98]. Outros compostos, mais banalmente utilizados para tratamentos farmacológicos também têm demonstrado ser capazes de reduzir o stress do RE e a resistência à leptina, causando para além disso perda de peso em ratos obesos, nomeadamente a fluvoxamina, um inibidor da recaptação de serotonina, indicado para o tratamento da depressão e ainda o outro

composto amplamente disponível na terapêutica, o flurbiprofeno, um AINE'S, tendo sido sugerido num estudo que este último fármaco diminuía o stress do RE por reduzir a agregação da enzima aldeído desidrogenase [94], [96], [99].

Conclusão global

O estágio realizado na farmácia supracitada foi muito enriquecedor, dinâmico e de crescimento, tanto pessoal como futuro profissional da área. A equipa de colaboradores e até a própria chefia é muito dinâmica e aberta a novas propostas e sugestões. Mostraram-se, ao longo destes meses, muito recetivos e colaborativos à minha presença, fazendo com que me sentisse muito integrada e realizada. A nível mais prático tive a possibilidade de aprender um pouco de tudo e tornar-me mais autónoma e assertiva, que se traduz numa evolução muito positiva e gradual.

Relativamente ao meio envolvente e como já foi acima referido é um meio muito complicado, marcado por pouco nível de escolaridade da sua população e dimensão da freguesia. Esse aspeto foi contornado, ao longo deste estágio, com maior interação e diálogo com os utentes, ouvindo as suas lamentações. Posso dizer que em alguns casos, as pessoas dirigem-se lá para poderem ter alguém para conversar e até pedir opiniões. A nível pessoal tive que, em certas ocasiões mostrar muito firmeza, mas especialmente ser muito paciente e compreensiva.

Bibliografia

- [1] - Tokarz, V. L., MacDonald, P. E., & Klip, A. (2018). The cell biology of systemic insulin function. *The Journal of cell biology*, 217(7), 2273–2289. <https://doi.org/10.1083/jcb.201802095>
- [2] - Niswender K. D. (2011). Basal insulin: physiology, pharmacology, and clinical implications. *Postgraduate medicine*, 123(4), 17–26. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2300>
- [3] - Østergaard, M., Mishra, N. K., & Jensen, K. J. (2020). The ABC of Insulin: The Organic Chemistry of a Small Protein. *Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)*, 26(38), 8341–8357. <https://doi.org/10.1002/chem.202000337>
- [4] - Sharma, A. K., Taneja, G., Kumar, A., Sahu, M., Sharma, G., Kumar, A., Sardana, S., & Deep, A. (2019). Insulin analogs: Glimpse on contemporary facts and future prospective. *Life sciences*, 219, 90–99. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.01.011>
- [5] - Rodbard, H. W., & Rodbard, D. (2020). Biosynthetic Human Insulin and Insulin Analogs. *American journal of therapeutics*, 27(1), e42–e51. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001089>
- [6] - Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda. (2020). Humulin Regular 100 UI/ml, solução injetável em cartucho: resumo das características do medicamento (aprovado em 18-08-2020 pelo Infarmed).
- [7] - Nova Nordisk, A/S. (2007). Actrapid Penfill 100 unidades internacionais por ml, solução injetável em cartucho: resumo das características do medicamento. Acedido a 20-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/actrapid-epar-product-information_pt.pdf
- [8] - Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda. (2020). Humulin NPH 100 UI/ml solução injetável em cartucho: resumo das características do medicamento (aprovado em 18-08-2020 pelo Infarmed).
- [9] - Nova Nordisk, A/S. (2007). Insulatard Penfill 100 unidades internacionais por ml, suspensão injetável em cartucho: resumo das características do medicamento. Acedido a 20-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/insulatard-epar-product-information_pt.pdf
- [10] - Eli Lilly Nederland B.V. (2006). Humalog 100 unidades por ml KwikPen, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 21-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/humalog-epar-product-information_pt.pdf
- [11] - Eli Lilly Nederland B.V. (2020). Lyumjev 100 unidades por ml KwikPen, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 21-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lyumjev-previously-liumjev-epar-product-information_pt.pdf

- [12] - Nova Nordisk, A/S. (2017). Fiasp 100 unidades por ml, FlexTouch solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 21-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fiasp-epar-product-information_pt.pdf
- [13] - Nova Nordisk, A/S. (2009). Novorapid Penfill 100 unidades internacionais por ml, solução injetável em cartucho: resumo das características do medicamento. Acedido a 21-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novorapid-epar-product-information_pt.pdf
- [14] - Sanofi Aventis Deutschland GmbH. (2009). Apidra SoloStar 100 unidades por ml, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 21-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apidra-epar-product-information_pt.pdf
- [15] - Eli Lilly Nederland B.V. (2014). ABASAGLAR 100 unidades por ml, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 22-03-2023 em https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20180227140279/anx_140279_pt.pdf
- [16] - Sanofi Aventis Deutschland GmbH. (2015). Lantus SoloStar 100 unidades por ml, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 22-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lantus-epar-product-information_pt.pdf
- [17] - Sanofi Aventis Deutschland GmbH. (2015). Toujeo SoloStar 300 unidades por ml, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 22-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/toujeo-epar-product-information_pt.pdf
- [18] - Viatriis, Limited. (2023). Semglee 100 unidades por ml, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 22-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/semglee-epar-product-information_pt.pdf
- [19] - Nova Nordisk, A/S. (2009). Levemir FlexPen 100 unidades por ml, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 22-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levemir-epar-product-information_pt.pdf
- [20] - Nova Nordisk, A/S. (2017). Tresiba 100 unidades por ml, solução injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 22-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tresiba-epar-product-information_pt.pdf

- [21] - Lilly Portugal, Produtos Farmacêuticos, Lda (2020). Humilin M3 100UI/ por ml, suspensão injetável em cartucho: resumo das características do medicamento (aprovado em 12-08-2020 pelo Infarmed).
- [22] - Nova Nordisk, A/S. (2007). Mixtard 30 PenFill 100 unidades internacionais por ml, suspensão injetável em cartucho: resumo das características do medicamento. Acedido a 22-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mixtard-epar-product-information_pt.pdf
- [23] - Nova Nordisk, A/S. (2010). NovoMix FlexPen 100 unidades por ml, suspensão injetável em caneta pré cheia: resumo das características do medicamento. Acedido a 22-03-2023 em https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/novomix-epar-product-information_pt.pdf
- [24] - Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Molecular metabolism*, 46, 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>
- [25] - Constantino, V. M., Fregonesi, B. M., Tonani, K. A. A., Zagui, G. S., Toninato, A. P. C., Nonose, E. R. D. S., Fabríz, L. A., & Segura-Muñoz, S. I. (2020). Storage and disposal of pharmaceuticals at home: a systematic review. *Estoque e descarte de medicamentos no domicílio: uma revisão sistemática. Ciencia & saude coletiva*, 25(2), 585–594. <https://doi.org/10.1590/1413-81232020252.10882018>
- [26] - Mezzelani, M., & Regoli, F. (2022). The Biological Effects of Pharmaceuticals in the Marine Environment. *Annual review of marine science*, 14, 105–128. <https://doi.org/10.1146/annurev-marine-040821-075606>
- [27] - Nunes, B. (2011). A presença de fármacos no ambiente. *Acta Farmacêutica Portuguesa*. 1(1). 43-54. Acedido a 26-05-2023 em <https://actafarmacaceuticaportuguesa.com/index.php/afp/article/view/31>
- [28] - VALORMED Institucional - Homepage (2023). Acedido a 26-05-2023 em <https://valormed.pt/>
- [29] - VALORMED – Sociedade Gestora de Resíduos de Embalagens e Medicamentos, Lda. (2022). Relatório de Atividades 2022. Acedido a 27-05-2023 em https://valormed.pt/inst/wp-content/uploads/2023/05/2.VALORMED_Relatorio-de-Actividades-2022-Resumo.pdf
- [30] - Associação de Farmácias Portuguesas. (2022). Notícias - Farmácias aderentes ao Agulhão. Acedido a 27-05-2023 em <https://afp.com.pt/news/?id=857&title=farmacias-aderentes-ao-agulhao>
- [31] - Programa Nacional para a Promoção da Alimentação Saudável da Direção Geral da Saúde. (2019). Alimentação Saudável dos 0 aos 6 anos. Acedido a 02-06-2023 em <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/alimentação-saudavel-dos-0aos6-anos/>
- [32] - World Health Organization. (2014). Global Nutrition Targets 2025: breastfeeding policy brief. World Health Organization. Acedido a 02-06-2023. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/149022>

- [33] - Meek, J. Y., Noble, L., & Section on Breastfeeding (2022). Policy Statement: Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*, 150(1), e2022057988. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057988>
- [34] - Walters, D. D., Phan, L. T. H., & Mathisen, R. (2019). The cost of not breastfeeding: global results from a new tool. *Health policy and planning*, 34(6), 407–417. <https://doi.org/10.1093/heapol/czz050>
- [35] - Consolini, D. M. (2021). Manual MSD versão para profissionais de saúde: Aleitamento materno. Acedido a 02-06-2023 em <https://msdmanuals.com/pt-pt/profissional/pediatria/cuidados-com-os-rec%C3%A9m-nascidos-e-lactentes/aleitamento-materno>
- [36] - Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J., França, G. V., Horton, S., Krasevec, J., Murch, S., Sankar, M. J., Walker, N., Rollins, N. C., & Lancet Breastfeeding Series Group (2016). Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet (London, England)*, 387(10017), 475–490. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
- [37] - e-lactancia: Is it compatible with breastfeeding? (2023). Acedido a 03-06-2023 em <https://e-lactancia.org/>
- [38] - Rêgo, C. (2022). LEITES E FÓRMULAS INFANTIS. In: Videira-Amaral, J. M. Tratado de Clínica Pediátrica 3rd. Lisboa: Círculo Médico, 2022. Acedido a 03-06-2023 em <https://tratadoclinicapediatica.pt/i-volume/parte-xi-nutricao/leites-e-formulas-infantis/>
- [39] - Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda. (2023). Jurnista 32 mg, comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 26-01-2023 pelo Infarmed).
- [40] - Lussier, D., Richarz, U., & Finco, G. (2010). Use of hydromorphone, with particular reference to the OROS formulation, in the elderly. *Drugs & aging*, 27(4), 327–335. <https://doi.org/10.2165/11318320-000000000-00000>
- [41] - Carter, N. J., & Keating, G. M. (2010). OROS hydromorphone prolonged release: a review of its use in the management of chronic, moderate to severe pain. *CNS drugs*, 24(4), 337–361. <https://doi.org/10.2165/11202580-000000000-00000>
- [42] - Lloyd, R. A., Hotham, E., Hall, C., Williams, M., & Suppiah, V. (2017). Pharmacogenomics and Patient Treatment Parameters to Opioid Treatment in Chronic Pain: A Focus on Morphine, Oxycodone, Tramadol, and Fentanyl. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 18(12), 2369–2387. <https://doi.org/10.1093/pm/pnw317>
- [43] - Marcianò, G., Vocca, C., Evangelista, M., Palleria, C., Muraca, L., Galati, C., Monea, F., Sportiello, L., De Sarro, G., Capuano, A., & Gallelli, L. (2023). The Pharmacological Treatment of Chronic Pain: From Guidelines to Daily Clinical Practice. *Pharmaceutics*, 15(4), 1165. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041165>
- [44] - De Rosa, F., Giannatiempo, B., Charlier, B., Coglianese, A., Mensitieri, F., Gaudino, G., Cozzolino, A., Filippelli, A., Piazza, O., Dal Piaz, F., & Izzo, V. (2023). Pharmacological Treatments

- and Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Chronic Pain. *Pharmaceutics*, 15(8), 2088. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082088>
- [45] - World Health Organization. (1986). Cancer pain relief. World Health Organization. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43944/9241561009_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- [46] - Yang, J., Bauer, B. A., Wahner-Roedler, D. L., Chon, T. Y., & Xiao, L. (2020). The Modified WHO Analgesic Ladder: Is It Appropriate for Chronic Non-Cancer Pain?. *Journal of pain research*, 13, 411–417. <https://doi.org/10.2147/JPR.S244173>
- [47] - Vieira, C., Brás, M., Fragoso, M. (2019). Opiodes na Dor Oncológica e o seu Uso em Circunstâncias Particulares: Uma Revisão Narrativa. *Acta Médica Portuguesa*, 32(5),388-399. <https://doi.org/10.20344/amp.10500>
- [48] - Veiga, D. R., Mendonça, L., Sampaio, R., Castro-Lopes, J. M., & Azevedo, L. F. (2019). A Two-Year Prospective Multicenter Study of Opioid Therapy for Chronic Noncancer Pain: Prescription Trends and Predictors. *Pain medicine (Malden, Mass.)*, 20(11), 2166–2178. <https://doi.org/10.1093/pm/pny275>
- [49] - Bonnie, R. J., Schumacher, M. A., Clark, J. D., & Kesselheim, A. S. (2019). Pain Management and Opioid Regulation: Continuing Public Health Challenges. *American journal of public health*, 109(1), 31–34. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304881>
- [50] - Perelló-Bratescu, A., Dürsteler, C., Álvarez-Carrera, M. A., Granés, L., Kostov, B., & Sisó-Almirall, A. (2022). Trends in the Prescription of Strong Opioids for Chronic Non-Cancer Pain in Primary Care in Catalonia: Opicat-Padris-Project. *Pharmaceutics*, 14(2), 237. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14020237>
- [51] - Häuser, W., Morlion, B., Vowles, K. E., Bannister, K., Buchser, E., Casale, R., Chenot, J. F., Chumbley, G., Drewes, A. M., Dom, G., Jutila, L., O'Brien, T., Pogatzki-Zahn, E., Rakusa, M., Suarez-Serrano, C., Tölle, T., & Krčevski Škvarč, N. (2021). European* clinical practice recommendations on opioids for chronic noncancer pain - Part 1: Role of opioids in the management of chronic noncancer pain. *European journal of pain (London, England)*, 25(5), 949–968. <https://doi.org/10.1002/ejp.1736>
- [52] - Busse, J. W., Wang, L., Kamaleldin, M., Craigie, S., Riva, J. J., Montoya, L., Mulla, S. M., Lopes, L. C., Vogel, N., Chen, E., Kirmayr, K., De Oliveira, K., Olivieri, L., Kaushal, A., Chaparro, L. E., Oyberman, I., Agarwal, A., Couban, R., Tsoi, L., Lam, T., ... Guyatt, G. H. (2018). Opioids for Chronic Noncancer Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 320(23), 2448–2460. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18472>
- [53] - Direção Geral da Saúde, circular informativa nº 09/DSCS/DPCD/DSQC, de 24-03-08. Utilização dos medicamentos opióides fortes na dor crónica não oncológica. Acedido a 23-04-2023 em <https://www.aped-dor.org/documentos/DGS-CircularInformativa-OpioidesDorNaoOncologica-2008.pdf>

- [54] - Lei nº 49/2021, de 23 de julho. Diário da República n.º 142/2021, Série I, 23-07-2021, páginas 6-8.
- [55] - Pierce, M., van Amsterdam, J., Kalkman, G. A., Schellekens, A., & van den Brink, W. (2021). Is Europe facing an opioid crisis like the United States? An analysis of opioid use and related adverse effects in 19 European countries between 2010 and 2018. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 64(1), e47. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.2219>
- [56] - Portaria n.º 329/2016, de 20 de dezembro, estabelece a comparticipação dos medicamentos destinados ao tratamento da dor crónica não oncológica moderada a forte. Diário da República n.º 242/2016, Série I, de 2016-12-20, páginas 4761 – 4762.
- [57] - Portaria n.º 331/2016, de 22 de dezembro. Diário da República n.º 244/2016, Série I de 2016-12-22, páginas 4778 – 4779.
- [58] - Pedro, A. Silva, M. P. (2017). Manual de rotação de opióides 3ª edição. Amadora: Laboratórios Vitória, 2017, p.51. Acedido a 23-05-2023 em https://www.aped-dor.org/images/diversos/documentos/manual_rotacao_opioides_3_edicao_mai2017.pdf
- [59] - Corder, G., Castro, D. C., Bruchas, M. R., & Scherrer, G. (2018). Endogenous and Exogenous Opioids in Pain. *Annual review of neuroscience*, 41, 453–473. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-080317-061522>
- [60] - Mundi Farmacêutica, Lda. (2023). MST 100 mg, comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 17-05-2023 pelo Infarmed).
- [61] - Andersen, G., Sjøgren, P., Hansen, S. H., Jensen, N. H., & Christrup, L. (2004). Pharmacological consequences of long-term morphine treatment in patients with cancer and chronic non-malignant pain. *European journal of pain (London, England)*, 8(3), 263–271. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2003.09.003>
- [62] - Ofoegbu, A., & B Ettienne, E. (2021). Pharmacogenomics and Morphine. *Journal of clinical pharmacology*, 61(9), 1149–1155. <https://doi.org/10.1002/jcph.1873>
- [63] - Hoskin, P. J., Hanks, G. W., Aherne, G. W., Chapman, D., Littleton, P., & Filshie, J. (1989). The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*, 27(4), 499–505. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1989.tb05399.x>
- [64] - Associação Portuguesa para o Estudo da Dor. (2003) *Revista DOR*, número 3, volume 11, páginas 13-16. https://www.aped-dor.org/images/revista_dor/pdf/2003_03.pdf
- [65] - Deodhar, M., Turgeon, J., & Michaud, V. (2021). Contribution of CYP2D6 Functional Activity to Oxycodone Efficacy in Pain Management: Genetic Polymorphisms, Phenoconversion, and Tissue-Selective Metabolism. *Pharmaceutics*, 13(9), 1466. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091466>

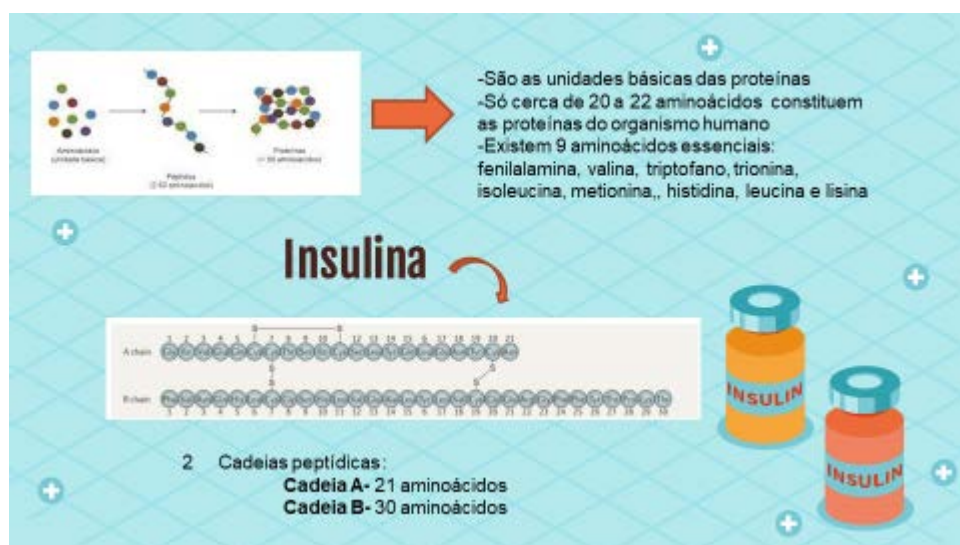
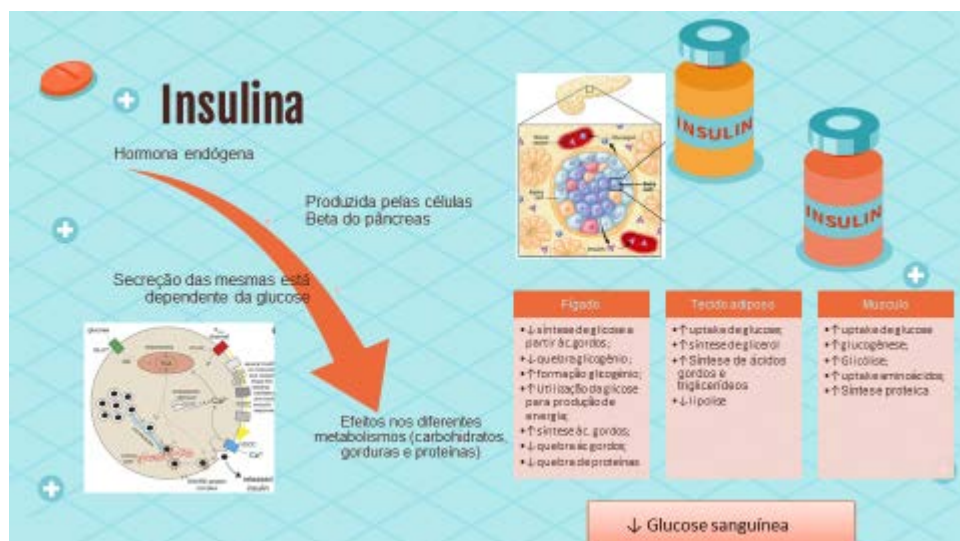
- [66] - Tecnimede - Sociedade Tecnicomedecinal, SA. (2022). Olbete 5mg, comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 01-07-2022 pelo Infarmed).
- [67] - Mundipharma Farmacêutica, Lda - (2021). Targin 5mg/2,5mg, comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento (aprovado em 13-08-2021 pelo Infarmed).
- [68] - Kibaly, C., Alderete, J. A., Liu, S. H., Nasef, H. S., Law, P. Y., Evans, C. J., & Cahill, C. M. (2021). Oxycodone in the Opioid Epidemic: High 'Liking', 'Wanting', and Abuse Liability. *Cellular and molecular neurobiology*, 41(5), 899–926. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-01013-y>
- [69] - Ahmedzai, S. H., Leppert, W., Janecki, M., Pakosz, A., Lomax, M., Duerr, H., & Hopp, M. (2015). Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 23(3), 823–830. <https://doi.org/10.1007/s00520-014-2435-5>
- [70] - Morlion, B. J., Mueller-Lissner, S. A., Vellucci, R., Leppert, W., Coffin, B. C., Dickerson, S. L., & O'Brien, T. (2018). Oral Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone for Managing Pain and Opioid-Induced Constipation: A Review of the Evidence. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 18(5), 647–665. <https://doi.org/10.1111/papr.12646>
- [71] - Grünenthal, S.A. (2023). Palexia retard 50mg, comprimidos de libertação prolongada: resumo das características do medicamento. (Aprovado em 03-02-2023 pelo Infarmed)
- [72] - Romualdi, P., Grilli, M., Canonico, P. L., Collino, M., & Dickenson, A. H. (2019). Pharmacological rationale for tapentadol therapy: a review of new evidence. *Journal of pain research*, 12, 1513–1520. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190160>
- [73] - Deeks E. D. (2018). Tapentadol Prolonged Release: A Review in Pain Management. *Drugs*, 78(17), 1805–1816. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-1007-2>
- [74] - Candiotti, K. A., & Gitlin, M. C. (2010). Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic non-cancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Current medical research and opinion*, 26(7), 1677–1684. <https://doi.org/10.1185/03007995.2010.483941>
- [75] - Leppert, W., Malec-Milewska, M., Zajackowska, R., & Wordliczek, J. (2018). Transdermal and Topical Drug Administration in the Treatment of Pain. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 23(3), 681. <https://doi.org/10.3390/molecules23030681>
- [76] - Stanley T. H. (2014). The fentanyl story. *The journal of pain*, 15(12), 1215–1226. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2014.08.010>
- [77] - Janssen Farmacêutica Portugal, Lda. (2023). Durogesic 12 microgramas/hora sistema transdérmico: resumo das características do medicamento. (Aprovado a 23-08-2023 pelo Infarmed)
- [78] - Clark, A. J., Ahmedzai, S. H., Allan, L. G., Camacho, F., Horbay, G. L., Richarz, U., & Simpson, K. (2004). Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine

- in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Current medical research and opinion*, 20(9), 1419–1428. <https://doi.org/10.1185/030079904X2114>
- [79] - Silvestre, A. (2020). Fármacos usados no tratamento da dependência de opioides. Tese de mestrado, Universidade Fernando Pessoa. Acedido a 20 de agosto de 2023 em: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/9316/1/PPG_30979.pdf
- [80] - INDIVIOR EUROPE LIMITED. (2021). Subutex 8 mg comprimidos sublinguais: resumo das características do medicamento. (Aprovado a 15-07-2021 pelo Infarmed)
- [81] - Grünenthal, S.A. (2022). TRANSTEC 35 microgramas/h, sistema transdérmico: resumo das características do medicamento. (Aprovado a 07-01-2022 pelo Infarmed)
- [82] - World Health Organization. (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022. World Health Organization. Regional Office for Europe. Acedido a 24-08-2023 em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
- [83] - PNPAS - Alimentação Saudável. (2023). Obesidade. Acedido a 26-08-2023 em: <https://alimentacaosaudavel.dgs.pt/saude-e-doenca-obesidade/#>
- [84] - SNS24. (2023). Obesidade. Acedido a 26/08/2023 em: <https://www.sns24.gov.pt/tema/doencas-cronicas/obesidade/#>
- [85] - Nutrimento. (2022). OMS publicou hoje o WHO European Regional Obesity Report 2022. Acedido em 26/08/2023 em: <https://nutrimento.pt/noticias/oms-publicou-hoje-o-who-european-regional-obesity-report-2022/>
- [86] - Salum, K. C. R., Rolando, J. M., Zembruski, V. M., Carneiro, J. R. I., Mello, C. B., Maya-Monteiro, C. M., Bozza, P. T., Kohlrausch, F. B., & da Fonseca, A. C. P. (2021). When Leptin Is Not There: A Review of What Nonsyndromic Monogenic Obesity Cases Tell Us and the Benefits of Exogenous Leptin. *Frontiers in endocrinology*, 12, 722441. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.722441>
- [87] - Tam, C. S., Lecoultre, V., & Ravussin, E. (2011). Novel strategy for the use of leptin for obesity therapy. *Expert opinion on biological therapy*, 11(12), 1677–1685. <https://doi.org/10.1517/14712598.2011.619974>
- [88] - Zhao, S., Kusminski, C. M., Elmquist, J. K., & Scherer, P. E. (2020). Leptin: Less Is More. *Diabetes*, 69(5), 823–829. <https://doi.org/10.2337/dbi19-0018>
- [89] - Genchi, V. A., D'Oria, R., Palma, G., Caccioppoli, C., Cignarelli, A., Natalicchio, A., Laviola, L., Giorgino, F., & Perrini, S. (2021). Impaired Leptin Signalling in Obesity: Is Leptin a New Thermolipokine?. *International journal of molecular sciences*, 22(12), 6445. <https://doi.org/10.3390/ijms22126445>
- [90] - Obradovic, M., Sudar-Milovanovic, E., Soskic, S., Essack, M., Arya, S., Stewart, A. J., Gojobori, T., & Isenovic, E. R. (2021). Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Frontiers in endocrinology*, 12, 585887. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.585887>

- [91] - Martínez-Sánchez N. (2020). There and Back Again: Leptin Actions in White Adipose Tissue. *International journal of molecular sciences*, 21(17), 6039. <https://doi.org/10.3390/ijms21176039>
- [92] - Casado, M. E., Collado-Pérez, R., Frago, L. M., & Barrios, V. (2023). Recent Advances in the Knowledge of the Mechanisms of Leptin Physiology and Actions in Neurological and Metabolic Pathologies. *International journal of molecular sciences*, 24(2), 1422. <https://doi.org/10.3390/ijms24021422>
- [93] - Friedman, J. M., & Mantzoros, C. S. (2015). 20 years of leptin: from the discovery of the leptin gene to leptin in our therapeutic armamentarium. *Metabolism: clinical and experimental*, 64(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.023>
- [94] - Izquierdo, A. G., Crujeiras, A. B., Casanueva, F. F., & Carreira, M. C. (2019). Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later?. *Nutrients*, 11(11), 2704. <https://doi.org/10.3390/nu11112704>
- [95] - Peng, J., Yin, L., & Wang, X. (2021). Central and peripheral leptin resistance in obesity and improvements of exercise. *Hormones and behavior*, 133, 105006. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2021.105006>
- [96] - Roujeau, C., Jockers, R., & Dam, J. (2014). New pharmacological perspectives for the leptin receptor in the treatment of obesity. *Frontiers in endocrinology*, 5, 167. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00167>
- [97] - Ito, Y., Sun, R., Yagimura, H., Taki, K., Mizoguchi, A., Kobayashi, T., Sugiyama, M., Onoue, T., Tsunekawa, T., Takagi, H., Hagiwara, D., Iwama, S., Suga, H., Konishi, H., Kiyama, H., Arima, H., & Banno, R. (2022). Protein Tyrosine Phosphatase 1B Deficiency Improves Glucose Homeostasis in Type 1 Diabetes Treated With Leptin. *Diabetes*, 71(9), 1902–1914. <https://doi.org/10.2337/db21-0953>
- [98] - Eurocept International BV. (2018). PHEBURANE 483 mg/g granulado: resumo das características do medicamento. Acedido a 9-10-2023 em [Pheburane, INN-sodium phenylbutyrate \(europa.eu\)](https://www.pheburane.eu)
- [99] - Generis Farmacêutica, S.A. (2021). Fluvoxamina Generis 100 mg comprimidos revestidos por película: resumo das características do medicamento. (Aprovado em 29-10-2021 pelo Infarmed).

Anexos:

Anexo I – Apresentação da formação interna sobre insulinas e análogos do recetor GLT-1



Insulina

2 Cadeias peptídicas:
Cadeia A- 21 aminoácidos
Cadeia B- 30 aminoácidos

-São as unidades básicas das proteínas
 -Só cerca de 20 a 22 aminoácidos constituem as proteínas do organismo humano
 -Existem 9 aminoácidos essenciais: fenilalanina, valina, triptofano, triptofano, isoleucina, metionina, histidina, leucina e lisina

Insulinoterapia

Mecanismo de ação: Substituição hormonal → mimetizar a ação da insulina endógena

Diferentes formulações

- Mimetizam a insulina pós-prandial
 - Ação rápida (Inspr, emporico, glargina)
 - Ação curta (Regular)
- Pre-Misturas
 - Ação intermédia (NPH)
- Mimetizam a insulina basal
 - Ação prolongada (Detemir e Glargina)
 - Ação ultra-longa (Degludec)

Insulinas humanas

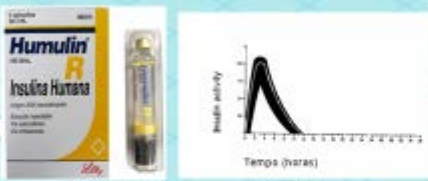
1ªas a surgir, com recurso a bactérias e leveduras

Insulina Regular (ação curta) → Mimetizar a insulina pós refeição

Insulina NPH (ação intermédia) → Mimetizar a insulina basal

Diferença: NPH está ligada a uma proteína a protamina

Insulina Regular (ação curta)



Humulin Regular

Insulina Humana

Graph: Insulin activity vs Tempo (horas). The curve rises sharply, peaks at 2-6 hours, and returns to baseline by 8-10 hours.

Início de ação	30 minutos
Pico	2-6 horas
Duração de ação	8-10 horas
Prazo após abertura	28 dias (NR)



Actrapid Penfill

Insulina Humana

Graph: Insulin activity vs Tempo (horas). The curve rises sharply, peaks at 1.5-3.5 hours, and returns to baseline by 7-8 hours.

Início de ação	30 minutos
Pico	1,5-3,5 horas
Duração de ação	7-8 horas
Prazo após abertura	6 semanas (NR)

Insulina Regular (ação curta)

Variabilidade inter-individual elevada-dependendo da dose, local de aplicação, temperatura corporal, atividade física, entre outros

Hipoglicemias tardias-devido à sua duração de ação (até 8 horas)

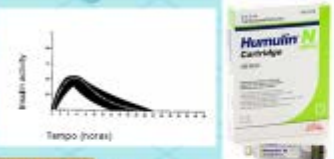
Sintomas de Hipoglicemia

Sueira fria, Tremores, Tontura, Visão turva, Confusão mental, Náuseas, Suor frio, Sonolência

Ainda são usadas, mas tornaram-se **menos interessantes** com o aparecimento de outras insulinas

Insulina NPH ou isofônica (ação intermédia)

Mimetiza a insulina basal



Humulin N

Insulina Humana

Graph: Insulin activity vs Tempo (horas). The curve rises, peaks at 4-12 hours, and returns to baseline by 10-16 hours.

Início de ação	1h30m
Pico	4-12 horas
Duração de ação	10-16 horas
Prazo após abertura	28 dias (NR)



Insulatard N

Insulina Humana

Graph: Insulin activity vs Tempo (horas). The curve rises, peaks at 4-12 hours, and returns to baseline by 24 hours.

Início de ação	1h30m
Pico	4-12 horas
Duração de ação	24 horas
Prazo após abertura	6 semanas (NR)



Insulina NPH ou isofônica (ação intermédia)



Variabilidade inter-individual elevada- podendo chegar aos 35%,

Hipoglicemias noturnas- devido ao pico de ação (4-6 ou 12 horas), principalmente se administrada antes de deitar



HIPOGLICEMIA

Passaram a ser menos relevantes com o aparecimento de outras insulinas



Análogos das insulinas

Insulinas de ação rápida

Mimetizam a ação da insulina pós prandial

Até agora desenvolvidos 3 análogos:

- Insulina lispro
- Insulina aspártico
- Insulina Glulisina

Resultam de pequenas alterações nas cadeias de aminoácidos



Insulina Lispro (ação rápida)

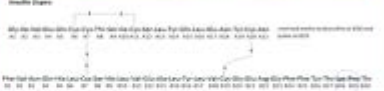


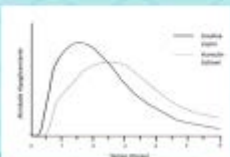
Resulta da troca de posição do aminoácido lisina e prolina (posição 28 e 29)

Regular Insulin



Insulina Lispro







Início de ação 15 minutos

Pico 30-90 min

Duração de ação 2-5 horas

Prazo após abertura 28 dias (NR)

Insulina Lispro (ação rápida)





Início de ação	15-20 minutos
Pico	1-3 horas
Duração de ação	5 horas
Prazo após abertura	28 dias (NR)

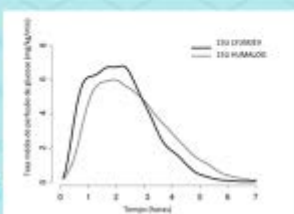


Gráfico com comparação das insulinas lispro disponíveis no mercado:
Lyumjev demonstrou ter uma potência equivalente à de Humalog, mas o seu efeito é mais rápido, com uma duração de ação mais curta.

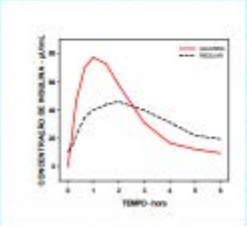
Insulina glulisina (ação rápida)

Resulta da substituição do aminoácido pela lisina na posição 3 e pelo ácido glutâmico na posição 29





Início de ação	10-20 minutos
Pico	30-90 min
Duração de ação	2-4 horas
Prazo após abertura	4 semanas (NR)



Insulina aspártico (ação rápida)

Resulta da substituição do aminoácido lisina e prolina pelo ácido aspártico (posição 28)





Início de ação	5 minutos
Pico	1 hora
Duração de ação	3 horas
Prazo após abertura	4 semanas (R menos cartucho)

Insulina aspártico (ação rápida)



Início de ação	10-20 minutos
Pico	1-4 horas
Duração de ação	3-5 horas
Prazo após abertura	4 semanas (R menos cartucho)

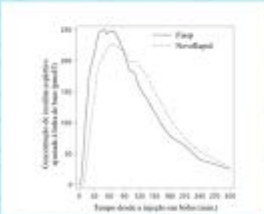


Gráfico com comparação das insulinas aspártico disponíveis no mercado.

Fiasp demonstrou ter efeito mais rápido e uma duração de ação mais curta em relação à NovoRapid

Análogos das insulinas (ação prolongada e ultra- longa)

Mimetizam a ação da insulina basal

Insulinas de ação prolongada

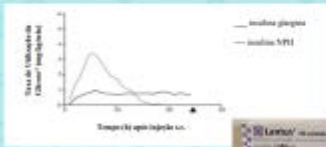
Até agora desenvolvidos 2 análogos: Insulina glargina
Insulina detemir

Insulinas de ação ultra- longa

Só desenvolvido 1 análogo: Insulina degludec

Insulina Glargina (ação prolongada)

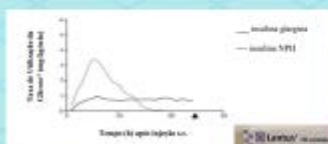
Resulta da substituição do aminoácido 21 pela arginina e também da adição de 2 argininas no final da cadeia B


Início de ação	1h30 minutos
Pico	Não tem
Duração de ação	24 horas
Prazo após abertura	4 semanas (NR)

Insulina

Resultado
adição

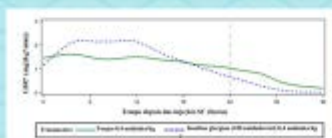


Início de ação 1h30 minutos

Pico	Não tem
------	---------

Duração de ação	24 horas
-----------------	----------

Prazo após abertura 4 semanas (NR)



Pico	Não tem
------	---------

Duração de ação 36 horas

Prati após abertura 8 semanas (NR)

Toujeo teve um efeito mais estável e prolongado comparativamente ao da insulina glargina 100 unidades/ml após injeção subcutânea

Insulina

Results

(14 carbons)



Início de ação 80 m-2h

Pico 3-4 horas (não acentuado)

Duração de ação	14- 24 horas
-----------------	--------------

Prazo após abertura	6 semanas (R menos cartucho)
---------------------	------------------------------

Insulina Degludec (ação ultra- longa)



Pico	Não tem
------	---------

Duração de ação > 42 horas

8 semanas (R)



Quadro resumo com os perfis das insulinas

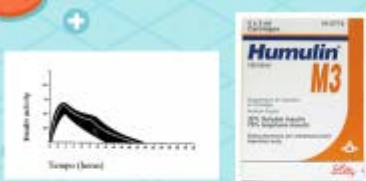
Pré-misturadas

Idealmente o que se pretendia era a **mistura** de insulina de **ação rápida** com uma **insulina basal** de forma a **estar mais próximo** do que é o **perfil de libertação endógena**



Solução: Adicionar a proteína protamina às insulinas de ação rápida, tornando-as de ação intermédia

Pré- misturas Humanas



30% insulina regular e 70% insulina NPH

Início de ação 30 minutos

Pico 2-8 horas

Duração de ação 18-20 horas

Prazo após abertura 28 dias (NR)



30% insulina regular e 70% insulina NPH

Início de ação 30 minutos

Pico 2-8 horas

Duração de ação 24 horas

Prazo após abertura 6 semanas (NR)

Pré- misturas



25% insulina lispro e 75% insulina lispro protaminada

Início de ação 15 minutos

Pico 30-70 minutos

Duração de ação 15 horas



50% insulina lispro e 50% insulina lispro protaminada

Início de ação 15 minutos

Pico 30-70 minutos

Duração de ação 15 horas

Pré- mistura (insulina aspártico)



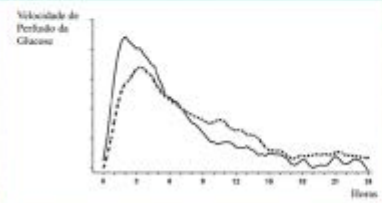
30% insulina aspártico solúvel e 70% insulina aspártico protaminada

Início de ação 10-20 minutos

Pico 3-4 horas

Duração de ação 24 horas

Prazo após abertura 4 semanas (NR)



Velocidade de Perda de Glicose

Horas

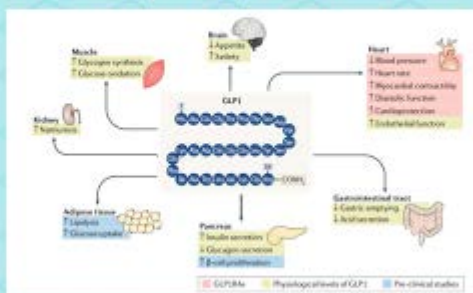
Tipo insulina	Ação	Substância ativa	Nome comercial
Insulina pós-prandial	Curta	Insulina Regular (humana)	Humulin R
		Insulina Lispro	Actrapid
	Rápida	Insulina aspartico	Humalog
		Insulina Glulisina	Lyumjev
		Insulina aspartico	NovoRapid
Insulina basal	Intermédia	Insulina aspartico	Apidra
		Insulina NHP ou isofónica (humana)	Humulin NHP
	Prolongada	Insulina NHP	Insulatard
		Insulina Glargina	Lantus
		Insulina Glargina	Toujeo
		Insulina Glargina	Abasaglar
Pré-misturas		Insulina Detemir	Semglee
		Insulina Degludec	Levemir
		Insulina Degludec	Tersiba
		30% Regular e 70% NHP (humana)	Humulin M3
		25% lispro e 75% lispro protaminada	Mixtard
		50% lispro e 50% lispro protaminada	Humalog Mix 50
		30% aspartico e 70% aspartico protaminado	NovoMix 30



Agonistas do recetor GLP-1



Efeito comum: perda de peso (2-3 kg, efeito rápido)



Muito usado para emagrecimento.

A única desvantagem é ser de administração subcutânea
Têm havido muita procura e de momento há uma certa escassez

Bibliografia

- RCM Humulin R
- RCM Actrapid
- Lopez, M. J., & Mohiuddin, S. S. (2023). Biochemistry, Essential Amino Acids. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- RCM Insulatard
- RCM Humulin NPH
- RCM Humalog
- RCM LYUMJEV
- RCM Fiasp
- RCM Novrapid
- RCM Apidra
- RCM Abasaglar
- RCM Lantus
- RCM Toujeo
- RCM Semglee
- RCM Levemir
- RCM Tresiba
- RCM Humilin M3

Bibliografia

- RCM Mixtard 30
- RCM NovoMix 30
- Sharma, A. K., Taneja, G., Kumar, A., Sahu, M., Sharma, G., Kumar, A., Sardana, S., & Deep, A. (2019). Análogos da insulina: vislumbre de fatos contemporâneos e prospectivos futuros. *Ciências da vida*, 219, 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.ifs.2019.01.011>
- Niswender K. D. (2011). Insulina basal: fisiologia, farmacologia e implicações clínicas. *Pós-graduação em medicina*, 123(4), 17-26. <https://doi.org/10.3810/pgm.2011.07.2300>
- Rodbard, H. W., & Rodbard, D. (2020). Insulina humana biossintética e análogos da insulina. *Revista Americana de Terapêutica*, 27(1), e42-e51. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001089>
- Nauck, M. A., Quast, D. R., Wefers, J., & Meier, J. J. (2021). Agonistas do receptor de GLP-1 no tratamento do diabetes tipo 2 - estado da arte. *Metabolismo molecular*, 46, 101102. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101102>

Anexo II – Tabela resumo dos diferentes tipos de insulina disponíveis em Portugal

Tipo insulina	Ação	Substância ativa	Nome comercial
Insulina pós-prandial	Curta	Insulina Regular (humana)	Humulin R
			Actrapid
	Rápida	Insulina Lispro	Humalog
			Lyumjev
		Insulina aspártico	Fiasp
			NovoRapid
Insulina basal	Intermédia	Insulina NHP ou isofónica (humana)	Humulin NHP
			Insulatard
	Prolongada	Insulina Glargina	Lantus
			Toujeo
			Abasaglar
			Semglee
		Insulina Detemir	Levemir
		Insulina Degludec	Tersiba
Pré- misturas		30% Regular e 70% NHP (humana)	Humulin M3
			Mixtard
		25% lispro e 75% lispro protaminada	Humalog MIX25
		50% lispro e 50% lispro protaminada	Humalog Mix 50
		30% aspártico e 70% aspártico protaminado	NovoMix 30

MEDICAMENTOS FORA DO PRAZO OU QUE JÁ NÃO USA : O QUE FAZER?



**ENTREGAR NAS
FARMÁCIAS
↓
VALORMED**



Vamos contribuir para um melhor ambiente!

Para mais informações consulte o site <http://valormed.pt>

Medicamentos fora do prazo ou que já não usa : o que fazer?

Devolva na farmácia para o Valormed



O que colocar no Valormed?

- Medicamentos (comprimidos, Cápsulas, Cremes...)
- Embalagens de medicamentos vazias (cartonagem)
- Folhetos informativos
- Frascos e Bishnagas
- Blisters e ampolas
- Acessórios utilizados para administração (Colheres, copos, seringas doseadoras, conta gotas)

Frascos e bishnagas não devem ser desperdidos ou lavados. Devem ser entregues mesmo como estão



Medicamentos fora do prazo ou que não usa



Colocar medicamentos no lixo ou esgotos

X

Não é correto



Reciclar os diferentes componentes das embalagens



X

Não é o suficiente



Caminho certo



O que Não colocar no Valormed?



Aguihas e Seringas com agulhas



Material de penso e cirúrgico

Termómetros de mercúrio



Aparelhos eletrónicos



Pilhas



Radiografias



Produtos químicos e detergentes

Todos estes elementos tem outros locais específicos para ser deixados

Vamos contribuir para um melhor ambiente!



PARA MAIS INFORMAÇÃO
CONSULTE: [HTTPS://VALORMED.PT](https://VALORMED.PT)

Trabalho desenvolvido no âmbito do estágio final de curso por: Inês Santos

Medicamentos fora do prazo



Ver o prazo de validade que vem na embalagem



Existem produtos que tem um prazo de validade **diferente** do da embalagem **após serem abertos**

Exemplos: Xaropes, colírios, gotas...



IMPORTANTE

Consultar o prazo de validade após abertura, no folheto informativo do medicamento



Anexo V - Exposição da ação de sensibilização do VALORMED



Anexo VI – Flyer sobre a importância da amamentação



Amamentação



Organização Mundial da Saúde (OMS) e as diferentes comissões de nutrição recomendam a amamentação exclusiva do bebê até aos 6 meses de idade, podendo manter-se como complemento da alimentação até ser possível.



Existem benefícios tanto para a mãe como para o lactente (bebê):

Bebê:



- Vantagens nutricionais e cognitivas;
- Protege contra infecções e alergias;
 - Transfere anticorpos maternos para o lactente (vai permitir criar defesas no bebê);

Diminuir as infecções respiratórias, diarreia, otites médias e a longo prazo reduz a obesidade

- Entre outros

Mãe:



- Permite voltar mais facilmente à forma normal anterior à da gravidez;
- Redução da fertilidade durante a amamentação (se for feita exclusivamente e não deixa de ser necessário contraceção adicional)
- Reduz risco de osteoporose; diabetes mellitus, entre outras doenças;
- Existe estudos que revelam que diminui o risco de depressão pós-parto;
- Entre outros

Técnica de amamentação:



- A mãe deve adotar posição confortável, relaxada e sustentar a mama com a mão para assegurar que esteja centrada na boca do bebê;
- O centro do lábio inferior do lactente deve ser estimulado com o mamilo, para que ele se vire e a boca se abra amplamente. O lactente deve ser encorajado a envolver a mama e a aréola quanto possível;
- A duração da amamentação é geralmente determinada pelo bebê, devendo o mesmo ser mantido num dos seios até que ele fique amolecido e a sucção diminua ou pare;
- A mãe deve passar a alternar os seios a cada mamada;



Existem complicações que podem surgir na amamentação, nomeadamente se a pega não for feita corretamente

Complicações:



Mamilos doloridos

- A posição do bebé deve ser avaliada: às vezes o lactente puxa e suga, irritando o mamilo. A mãe pode tirar o lábio com o polegar, atenuando o desconforto.



- Após a amamentação, compressas frias proporcionam mais alívio.

Ductos obstruídos :



- Manifestam-se como saliências levemente sensíveis nas mamas;
- Pode ser necessário recorrer a bombas de tirar leite para evitar esta complicação, pois, assim garante esvaziamento adequado da mama.



- Compressas mornas e massagens da área afetada antes da amamentação podem auxiliar o esvaziamento posteriormente.
- As mães também podem alternar as posições na amamentação, porque diferentes áreas da mama podem drenar melhor dependendo da posição do lactente ao seio.

Existem ainda outras complicações que podem surgir.



Utilização de medicamentos durante a amamentação:

Mães que amamentam **devem evitar**, se possível, o **uso de fármacos**. Quando o fármaco é necessário, deve-se optar por um que se saiba que é seguro e não está contra-indicado ou suprime a lactação e a medicação deve ser usada imediatamente após a amamentação.

Se está a amamentar, antes de tomar qualquer medicamento fale com o seu médico ou farmacêutico e informe-se se é possível fazê-lo. Pode também recorrer ao site e-lactância.



Alternativas ao leite materno (Fórmulas)

Sempre que possível o leite materno é preferível, não havendo esta possibilidade o bebé é alimentado com fórmula. Existem diferentes tipos de fórmulas: as de iniciação, as de transição e as de continuação que vão variando consoante a idade e as necessidades do bebé. Existem diferentes fórmulas principalmente de iniciação, que são mais adequadas ou específicas para determinadas situações como o refluxo, diarreia, cólicas, alergia ao leite de vaca, entre outros. Por isso a **escolha do leite deve ser falada com o profissional de saúde** de forma a melhor se adequar ao seu bebé.



Trabalho realizado no âmbito de estágio final por: Inês Santos



RELATÓRIO DE ESTÁGIO

2022 - 2023

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